Aus der Frauenklinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. Hans Roemer

Das Collum Carcinom Stadium IV an der Universitäts-Frauenklinik Tübingen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Wolfgang Hoi
aus Rottweil

1970

Aus der Frauenklinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. Hans Roemer

Das Collum Carcinom Stadium IV an der Universitäts-Frauenklinik Tübingen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Wolfgang Hoi
aus Rottweil

1970

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. Dr. K. Mayer

1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. A - Pfleiderer
2. Berichterstatter: Professor Dr. H. Roemer

FOTODRUCK PRÄZIS Barbara v. Spangenberg KG • Tübingen

MEINEN ELTERN

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
EINLEITUNG	4
Definition Stad. IV	4
Heilungsergebnisse	5
Behandlung fortgeschrittener Collum-Carcinome	6
MATERIAL	24
EIGENE UNTERSUCHUNGEN	25
Diagnose Stad. IV	25
Häufigkeit	32
Histologie	33
Alter	33
Symptomdauer bis Behandlungsbeginn	33
Symptome und Anamnese	36
Heilungsergebnisse	39
Todesursachen	66
KASUISTIK	69
DISKUSSION	74
ZUSAMMENFASSUNG	79
LITERATUR	81

Das Collum Carcinom gilt bei rechtzeitiger Erkennung als gut heilbar. Im Weltdurchschnitt darf man heute mit einer 5-Jahresüberlebenszeit von 51,5 % rechnen (ANNUAL REP. 1966). Nach dieser Zusammenstellung beträgt die 5-Jahresheilung im Stadium I 75,7 %, im Stadium II 54,3 %, im Stadium III 31,5 %. Die Prognose des Collum Carcinom im Stadium IV ist dagegen infaust. Die Heilungsergebnisse unterscheiden sich in den einzelnen Zentren jedoch sehr und liegen zwischen 0 - 35 % (Zürich, ANNUAL REP. 1966). Diese Unterschiede könnten durch die wechselnd gute Behandlung, aber auch durch eine verschiedene Definition des Stadium IV oder durch eine unterschiedliche Lokalisation der Einzelfälle bedingt sein.

Bei den weniger ausgedehnten Stadien ist das Vorgehen in allen Einzelheiten zur Routine geworden. Das Stadium IV dagegen wirft immer neue Probleme auf. Die Behandlung wird oft allzusehr auf den Einzelfall abgestellt, wechselt von Fall zu Fall erheblich und ist deshalb nicht selten inkonsequent. Dies und die kleinen Fallzahlen machen eine Beurteilung des Erfolges fast unmöglich. Es erschien deshalb notwendig, aus dem Beobachtungsgut der UFK-Tübingen der letzten 20 Jahre alle diese Fälle herauszusondern und nach den besten Therapieerfolgen zu fahnden. So können die neuen Möglichkeiten einer Strahlen- und Zytostatikabehandlung nur beurteilt werden, wenn die Erfolge der klassischen Therapie festliegen.

A) EINLEITUNG

1. Definition des Stadium IV

Nach der Vereinbarung von 1961 der Internatiolen Federation of Gynecology and Obstetrics soll als Stadium IV gelten, wenn das Carcinom über das kleine Becken hinausgegriffen hat oder die Mukosa der Blase oder des Rectums ergriffen ist. Ein bullöses Oedem in der Blase allein erlaubt die Zuordnung des Falles zum Stadium IV nicht.

Das Carcinom muß histologisch gesichert sein. Dies sollte auch bei Verdacht auf Blasenbeteiligung geschehen. Für Lungen- und Knochenmetastasen genügt das Röntgenbild. Die Diagnose muß zu Beginn der definitiven Therapie gestellt werden, möglichst von einem erfahrenen Untersucher in Narkose. Chirurgische und postmortale Befunde dürfen nicht zur Änderung des Stadiums führen. Urographie, Lymphangiographie, Pelviographie, Arterio- und Renographie sollten nicht zur klinischen Stadieneinteilung herangezogen werden.

2. Die Heilung beim Stadium IV

Die durchschnittliche 5-Jahresüberlebenszeit des Stadium IV betrug nach KOTTMEIER (1966) in der Zeit von 1951-1960 7,7 % und in der Zeit von 1956 - 1960 8,4 %. Die Ergebnisse von einzelnen Zentren sind jedoch recht unterschiedlich, ebenso der Anteil des Stadium IV (ANNUAL REP. 1966). Tabelle 1 gibt die Behandlungszentren an, die eine 5-Jahresüberlebenszeit von mehr als 15 % erreichten. Bei diesen 8 Zentren beträgt der Anteil des Stadium IV durchschnittlich 8 %. Im Durchschnitt aller Fälle ist der Anteil des Stadium IV an allen Collum Carcinomen lediglich 5,5 %. Stellt man die Diagnose Stadium IV häufig, so führt dies scheinbar zu einer höheren Heilungsrate. Andererseits liegt die Heilungsquote (9,1 %) derjenigen Zentren, in denen mehr als 10 % der Collum Carcinome als Stadium IV eingestuft werden, nur um 0,7 % höher als der Durchschnitt aller Kliniken.

Tabelle 1 Kliniken des ANNUAL-REPORT mit einer 5-Jahresüberlebenszeit von mehr als 15 % und der Anteil des Stadium IV

Berichtsort	Anteil des St.IV		5-Jahresüberl.z.		Collum Ca's.
	absolut	%	absolut	%	Gesamtzahl
Paris	66	10,3	10	15,2	638
Erlangen	26	3,2	4	15,4	627
Hamburg	49	8,2	8	16,3	601
Tokio	61	4,3	12	19,7	1414
Rotterdam	44	9,3	11	25,0	474
Zürich	20	5,6	7	35,0	356
London Middl.	20	10,1	4	20,0	199
New Haven	26	13,1	5	19,2	199

3. Die Behandlung fortgeschrittener Collum Carcinome

Die Formen der Therapie, die heute zur Behandlung ausgedehnter Collum Carcinome empfohlen werden, reichen von einer ultraradikalen Operation über eine konventionelle Strahlentherapie und einer reinen Hochvolttherapie bis zur Behandlung mit Zytostatika und Hormonen.

a) Operation

Bei der Ausdehnung des Tumors bleibt hier nur die Evisceration. Obwohl die ersten Veröffentlichungen von BRUNSCHWIG (1948) schon über 20 Jahre zurückliegen, werden solche Eingriffe auch heute noch nur an wenigen Zentren durchgeführt. (Tabelle 2). So konnten BRUNSCHWIG und DANIEL (1958) von 35 Frauen mit einem Carcinoma Colli IV sechs durch eine vordere, hintere oder totale Beckenevisceration heilen. Von siebzehn nur bestrahlten Frauen mit gleichem Stadium erreichte dagegen keine die 5-Jahresheilung.

Die praeoperative Bestrahlung erwies sich als vorteilhaft. Drei (27 %) von elf Frauen des Stadium IV wurden geheilt. Nur operativ behandelt waren es sechs (15 %) von vierzig (BRUNSCHWIG und DANIEL, 1961).

Die Operationsmortalität läßt sich bei entsprechender Erfahrung sehr niedrig halten. Bei BRICKER (1967) betrug sie durchschnittlich 8 %, in den Jahren 1960 - 1965 sogar nur 2 %. Die 5-Jahresheilung ist bei 207 rezidivierenden und ausgedehnten primären Portio Carcinomen mit vorausgegangener Bestrahlung sehr hoch (35 %). Von 35 Frauen mit Rektumbeteiligung lebten neun (23 %)länger als 3 Jahre, bei 59 Frauen mit Blasenbeteiligung waren es neunzehn (33 %), bei Lymphknotenbeteiligung sechs (22 %) von 28 Patientinnen.

Tabelle 2 Ergebnisse der operativen Therapie beim ausgedehnten Collum Ca.

Autor	Anzahl und Ausbreitung der Coll.Ca.	Heilungsergebnisse	Therapie
SWEENEY et al.	3 x Blaseninfiltration 1 x Blase, Rektum und M. piriformis	längste Oberlebenszeit 49 Monate	Bestrahlung u.totale Evisceration
BRUNSCHWIG et al.(1958)	35 Stadium IV	5 Jahre lebten: 6 = 19 %	vordere,hintere u.totale Evisceration
BRUNSCHWIG et al.(1961)	11 Stadium IV	3 = 27 %	zuerst Bestrahlung, dann Evisc.
	40 Stadium IV	6 = 15 %	nur Evisc.
INGERSOLL et al.	13 Stadium IV (Blase oder Rectum)	1 = 8 %	nur Radikaloperation
BRICKER	207 rez.u.ausg.Portio-Ca. davon:	3 Jahre lebten: 70 = 35 %	Bestrahlung u.Operation
	35 Rectumbeteilig.	9 = 23 %	"
	59 Blasenbeteilig.	19 = 33 %	"
	28 Lymphkn.bet.	6 = 22 %	"
INGIULLA et al.	100 ausged.Coll.Ca's (III,IV u.Rez.)	5 Jahre lebten: 7 = 21 %	32xvordere Exenteration
		6 = 35 %	17xhintere Exenteration
		3 = 6 %	51xtotale Ex.
	davon 20xBlasen-u.Rectumbet.,ohne daß die Beckenwand erreicht wurde	3 = 14 %	20xtotale Ex.

Eine große Zahl (241) von Exenterationen in der Zeit von 1957 bis 1960 führten auch INGIULLA und COSMI (1967) durch. Die vordere Exenteration führte bei 21 % von 102 Frauen zu einer 5-Jahresheilung, mit einer hinteren Exenteration (34 Frauen) wurden 35 % geheilt und mit totaler Exenteration waren es 6 % von 105 Patientinnen. Von 20 Frauen mit Blasen- und Rectumbeteiligung lebten drei (14 %) länger als 5 Jahre. War der Tumor an der Beckenwand adhaerent (30 Frauen), so konnte keine Heilung erzielt werden.

Mit der totalen Exenteration nach vorausgegangener Bestrahlung behandelten DOUGLAS und SWEENEY (1957) 4 Frauen mit Collum Carcinom Stadium IV. Dreimal war die Blase infiltriert. Einmal bestand Rectum-, Blasen- und M.piriformis-Beteiligung. Eine Frau lebte bei zwischenzeitlich 3 Jahre dauerndem gutem Befinden 49 Monate. Die anderen starben nach 18, 15 und 4 Monaten.

INGERSOLL und ULFELDER (1966) behandelten in der Zeit von 1949 bis 1963 87 Frauen mit Collum Carcinom mit Beckenevisceration. Bei lediglich fünfzehn hatte ein Collum Carcinom Stadium IV mit Blasen- oder Rectumbeteiligung bestanden (11mal positiver Lymphknotenbefall im Becken). Sie wurden ohne vorausgehende Bestrahlung radikal operiert. Von 13 Frauen, bei denen sich eine 5-Jahresheilung beurteilen ließ, gelang dies nur in einem Fall.

NELSON jr. (1969) stellte alle Fälle von 6 Autorengruppen seit 1960 zusammen. Bei insgesamt 927 Patientinnen mit Beckenexenteration betrug die Operationsmortalität durchschnittlich 14,8 %, die 5-Jahresheilung 24,2 %. Entsprechende Angaben liegen in der deutschen Literatur nicht vor.

b) Konventionelle Strahlentherapie und Radium

Noch vor wenigen Jahren haben sich RIES (1959), ZIMMER und SCHWENZER (1960), WEISHAR und LAUCHSTEDT (1962), MÖLLER u.Mit. (1964) für eine konventionelle Bestrahlung mit Radium eingesetzt. Sie kam bei den ausgezeichneten Ergebnissen aus Rotterdamm (statt Radium Kobalt^{60} in utero) und Zürich (ANNUAL REP. 1966) ausschließlich zur Anwendung. Die einfache Stehfeldbestrahlung bis 2000 RHD und weniger und 3malige Radiumapplikation zu je 2000 mgeh reichte bei ZIMMER und SCHWENZER (1960) in keinem Fall aus. Alle 28 Frauen mit Collum Carcinom Stadium IV verstarben; 26 davon schon innerhalb des ersten Jahres. RIES (1959), WEISHAR und LAUCHSTEDT (1962), SCHUBERT u. Mit. (1962) erzielten etwas bessere Ergebnisse (Tab. 3).

RIES (1959) bestrahlte Metastasen mit Kleinraum- und Knochenmetastasen mit Bewegungsbestrahlung von 4000 - 5000 RHD. Eine Linderung der Beschwerden, die von Knochenmetastasen verursacht werden, läßt sich durch ihre Bestrahlung erzielen. Einen Erfolg berichten ROMINGER und HAHN (1963) bei 8 von 13 Frauen mit Rezidiv- und Primärmetastasen. Die Dosis von 1500 - 3000 R in 10 - 20 Tagen war am günstigsten.

Diese insgesamt geringen Erfolge einer konventionellen Strahlentherapie in München, Erlangen und Hamburg beim Stadium I V stehen im Gegensatz zu den glänzenden Ergebnissen in Zürich. Fällt schon im ANNUAL REPORT 1966 die hohe Heilungsquote im Stadium IV auf, so geben MÖLLER u. Mit. (1964) für Zürich auch in den Jahren 1948 - 1957 die hohe Heilungsquote von 35 % (11 von 31 Frauen) an. Die Bestrahlung bestand in 2500 R bis 2800 R auf je 2 Leib- und 2 Rückenfelder sowie 2000 R auf jedes Lateralfeld in 5 - 6 Wochen. Die Felder wurden alternierend mit einer Pause von 48 Stunden bestrahlt. Dazu kommt noch 2/3 der Bestrahlungsdosis oder nach Ende der Bestrahlung Radium in einer Dosis von 66 mg 4 Tage lang. Der Autor sieht in diesem 48-Stunden-Rhythmus eine Erklärung für die guten Erfolge.

Tabelle 3 Therapieergebnisse bei 3 Autoren mit konventioneller Bestrahlung

Autor	Anzahl Stadium IV	5 Jahre überlebt		Therapie
		absolut	%	
RIES	237	13	5,5	Stehfeld und Radium RHD grundsätzlich 3.200 R, aber St.IV im Einzelfall verändert
WEISHAR	34	2	5,9	hohes Radium bis 10000 mgeh und fraktioniertes Rö.
SCHUBERT u.Mit.	39	2	5,0	Ra.maximal 4000 mgeh, Perkutandosis 1800 RHD/Par 1200-1800 R in 5 cmT. oder dem Einzelfall angepaßt

c) Hochvolttherapie

Zahlreiche Autoren (BUTTENBERG und KUTTIG 1960, FRISCHKORN 1963, SCHUBERT u. Mit. 1960, 1962, 1965, KAPP-SCHWOERER u. BUSCH 1963, SCHERER 1964, FRISCHBIER u. LOHBECK 1967, GAUWERKY 1967 u.a.) halten die Hochvolttherapie für ein geeignetes Mittel zur Behandlung ausgedehnter Collum Carcinome bei geringer Belastung für die Patientin (Tabelle 4).

MARTIN u. Mit. (1967) berichten über häufiges Auftreten von Proktitiden und Diarrhoe, Hautreaktionen (Epidermolysis), Verschlechterung des Allgemeinzustandes und Urozystitiden schon ab einer Herddosis von 6000 R, erst recht aber bei einer Dosis von 8000 R. Zur Beurteilung einer eventuellen Verlängerung der Oberlebenszeit war die Beobachtungszeit noch zu kurz. Eine Frau mit histologisch nachgewiesenem Blasenbefall lebte nach 19 Monaten ohne Fistelbildung und ohne Rezidiv. Ausschließlich mit der Telekobalttherapie erzielten FRISCHKORN (1963) sowie FRISCHBIER und LOHBECK (1967) gute Primärergebnisse. 5-Jahresheilungen lagen noch nicht vor. Im Gegensatz zu MARTIN u. Mit. (1967) und gleicher Dosierung traten keine vermehrten Nebenwirkungen auf, auch keine Hautreaktionen. Nach ihrer Meinung ist die Strahlensensibilität für eine erfolgreiche Therapie ausschlaggebender als die Tumorausdehnung. Mit der Hochvolttherapie und zusätzlicher Bestrahlung mit Co^{60} mittels Colpostat (3000 R Punkt A und 1000 R Punkt B) konnten HOLZAPFEL und POMEROY (1967) 25 % von 45 Patientinnen des Stadium IV für 5 Jahre heilen.

Viele Therapeuten wollen jedoch nach wie vor nicht auf Radium verzichten (SCHUBERT u.Mit. 1960, BUTTENBERG u. KUTTIG 1960, SCHUBERT und UHLMANN 1965, HENSCHKE und HILARIS 1965, KOTTMEIER 1965 u.a.). Die Telekobalttherapie (4000-4400 R) und dazu Radium fraktioniert ist nach SCHUBERT und UHLMANN (1965) der konventionellen Therapie überlegen. In allen Beobachtungsab-

Tabelle 4 Ergebnisse der Hochvolttherapie beim ausgedehnten Collum Carcinom

Autor	Anzahl u.Ausbreitung	Heilungsergebnisse	Therapie
FRISCH-KORN	33 Stadium IV u.ausg. Stadium III	24mal nach Abschluß der Therapie vorübergehend Rückbildung des Tumors. Nach 1 Jahr lebten 64 %.	4000-6000 RHD Hochvolt Homogenbestrahlung von 2 Bauch-u. 2 Glutealfeldern aus.
SCHUBERT u.Mit.	39 Stadium IV	höhere Überlebenszeit nach allen Beobachtungsabschnitten als bei konventioneller Bestrahl.	Telekobalt 4000-4400 R, dazu Rad.fraktioniert.
HOLZAPFEL et al.	45 Stadium IV	25 % 5-Jahresheil.	Hochvolt und Co^{60} mit Colpostat (3000RRA u. 1000 RRB).
MARTIN u.Mit.	18 Stadium IV	50 % Palliativerfolg	Kobaltbestrahlung 6000-8000 RHD
FRISCH-BIER u.Mit.	43 Collum-Ca. mit Blase oder Rectum oder breiter vaginaler Beteiligung	29mal Einschmelzung des Primärtumors und Abflachung des Blasen- oder Rectumeinbruches 2-Jahresheilung 50 %	7000-8000 R in Beckenmitte 6000-8000 R an Beckenwand

schnitten war die Überlebenszeit bei 200 Frauen des Stadium III und 39 Frauen des Stadium IV höher als bei den konventionell behandelten Patientinnen. Außer Unterhautfibrosen in 25 % stimmt die geringe Komplikationsrate mit den Angaben von FRISCHBIER und LOHBECK (1967) überein. Darmstenosen und Komplikationen der ableitenden Harnwege traten seltener auf.

d) Isotope

Für die Therapie größerer[1)] Collum Tumoren ist nach Ansicht von KAPP-SCHWOERER und BUSCH (1964) die Spickung mit Radiogold-seeds im Abstand von 1 cm entsprechend 2223 R - mit gleichzeitiger Röntgentiefentherapie und eventuell noch späterer Radiumeinlage - ein geeignetes Mittel.

Eine weitere Möglichkeit ist die Infiltration von kolloidalem Radiogold in die Parametrien (ALLEN et al. 1955, KOTTMEIER und MOBERGER 1955, J.H. MÖLLER 1955, KEPP 1958) vor allem bei ausgedehnten Collum Carcinomen und als direkte Injektion in Lymphknotenmetastasen (KEPP und Mitarbeiter 1955).

Ein neuer Versuch ist die Vernichtung von Lymphknotenmetastasen durch Injektion eines Isotopes in das Lymphsystem. Mit dieser endolymphatischen Therapie hat sich in Deutschland vor allem REIFFENSTUHL (1967) (1969) beschäftigt. Über die Versuche von CERUTTI et al. (1965), LUCICINA (1965) und CHIAPPI et al. (1964) mit J^{131} und P^{32} läßt sich noch nichts Endgültiges aussagen. Erfolge über längere Zeit und bei sehr ausgedehnten Carcinomen fehlen.

[1)] keine genaue Angabe über Lokalisation und Ergebnisse

e) Zytostatikatherapie

Sie wird zum einen als Allgemeinzytostatikatherapie durchgeführt, zum anderen als lokale Therapie durch direkte Injektion des Zytostatikums in das Tumorgewebe, der Perfusion des Tumors oder der intraarteriellen Infusion über mehrere Tage.

1. Allgemeinzytostatikatherapie

Inwiefern sie beim Collum Carcinom Stadium IV Erfolge gebracht hat, zeigt Tabelle 5. Bei dem Krankengut von SOLIDORO et al. (1966) ist interessant, daß alle Frauen, die auf Endoxan ansprachen, entweder eine verstreute Metastasierung (4 Frauen) oder Lungenmetastasen (7 Frauen) aufwiesen. Bei einer Frau gelang es auch, diese für 6 Monate zum Verschwinden zu bringen. Über eine 5-Jahresheilung bei einer Patientin mit einer Knochenmetastase am Fuß berichten BIRKHOFF und CAPELLE (1968). Die Knochenmetastase am Fuß wurde mit 2725 RHD bestrahlt, der Primärtumor mit Radium, nach SCHAUTA operiert und danach nochmals mit 2725 RHD bestrahlt. Dazu wurde der Patientin über längere Zeit insgesamt 5,8 g Endoxan gegeben. Sie lebte 6 Jahre rezidivfrei. Als wahrscheinliche Folge der hohen Bestrahlungsdosis trat allerdings eine große Vesikovaginalfistel und eine kleine Rectovaginalfistel auf.

Objektive Tumorregressionen (8 - 30 %) lassen sich auch mit 5-Fluorouracil erzielen (MASTERSON u. NELSON jr. 1965; LUTZIGER u. BERGER 1966; MALKASION et al. 1968). Ähnlich waren die Ergebnisse mit Mercaptopurin, Chlorambucil, Mitomycin und Ab 132 (Turloc). Toxische Erscheinungen traten in 21 % der Fälle auf, besonders aber mit Ab 132 von seiten des ZNS (MASTERSON u. NELSON jr. 1965). Bei einer Literaturzusammenstellung fanden HRESHCHYSHYN u. HOLLAND (1962) in 34 von 133 Fällen mit Zytostatika eine Tumorverkleinerung. Bei 40 Fällen eigener Behandlung blieb jeder Erfolg aus; ebenso sahen FRICK et al. (1965) bei 28 vorher bestrahlten oder operierten Patientinnen mit Collum Carcinom keinerlei Erfolg.

Tabelle 5 Ergebnisse der allgemeinen Zytostatikatherapie

Autor	Zytostatikum	Tumorausbreitung	Therapieerfolg
KNOPP (1957)	E 39 i.v.	gyn.Ca's und ausgedehntes Collum Ca.	keiner
BOKISCH et al. (1959)	E 39 i.v.	gyn. Ca's und ausgedehntes Collum Ca	keiner
BOKISCH et al. (1959)	N-Oxyd-Lost i.v., Gesamtdosis 700 mg	gyn.Ca's und ausgedehnte Collum Ca's	schwach signifikant größere Oberlebensrate als ohne Zytostatikum
FRANZ (1966)	Trenimon	15 Stad. IV	11 Monate höhere Oberlebenszeit als bei 45 Frauen ohne Zytostatikum
SMITH et al.	Endoxan 8 mg/kg i.v., 5 Tg. lang alle 4 - 5 Wochen u.oral 2,5 mg/kg/die.	91 Cervix Ca's	20% objektive Tumorverkleinerung über 3-10 Monate
SOLIDORO et al. (1966)	Endoxan 4,9 g durchschn.in 30 Tagen	42 Cervix Ca's (Met.od.Rez.)	26 % objektive Tumorverkleinerung über 2 1/2-25 Monate (gehörten alle der Gruppe mit allg. Met.od.Lungenmet.an).

Autor	Zytostatikum	Tumorausbreitung	Therapieerfolg
HRESHCHYSHYN et al. (1962)	16xalkyl.Subst. 1xDCMtx 2x5-FU 2xAct.D. 3xPES	40 ausged.Collum Ca's	keiner
SMITH et al. (1967)	Phenylalanin-must.	23 ausged.Collum Ca's	4 kurzfristige Regressionen
SMITH et al.	Thio-Tepa	9 ausged.Collum Ca's	1 kurzfristige Regression

Die kombinierte Therapie von pulmonalen Fernmetastasen nach Collum Ca. mit Testoviron 250 mg pro Woche und 200 mg/die Zyklophosphamid i.v., später 100 mg/die per os, empfiehlt SPECHTER (1967). Er weist auch darauf hin, daß in der Allgemeinpraxis die Zytostatikatherapie in ausreichender Dosierung weitergeführt werden muß.

2. Lokale Tumorinfiltration
Diese Therapie brachte beim ausgedehnten Collum Carcinom keine anhaltende Besserung. Mit E 39, direkt in eine ulcerierende Leistenlymphknotenmetastase injiziert, konnte kurzfristig eine Säuberung und Verkleinerung der Metastase erreicht werden. Histologisch fanden sich noch Carcinomzellverbände. (VERHAGEN 1959). Dasselbe Zytostatikum brachte in 5 von 10 Fällen mit inoperablem oder rezidivierendem Plattenepithel Ca. der Cervix palpatorisch eine Tumorregression. Schwere Komplikationen (Fisteln, Strikturen, Paresen) sind häufig (TEN BERGE 1959). Die Trenimoninfiltration in die Parametrien blieb ohne Einfluß auf den Krankheitsverlauf (BRAITENBERG und KRUTOCHIAIL 1963).

3. Intraarterielle Zytostatikatherapie
Sie wurde beim Genital Ca. von SULLIVAN et al. (1959) eingeführt und geht von der Vorstellung aus, an den Tumor eine besonders hohe Wirkstoffkonzentration heranzubringen, die sich nach Tumordurchfluß auf eine ungefährliche Konzentration verdünnt.

Als Weg für den Kunststoffkatheter kann die A.hypogastrica (CAHILL u. ZEIT 1961, HULKA u. BISEL 1965), die A.femoralis (SPECHTER 1965, BATEMAN et al. 1966), die Aa.iliacae internae (JUNGHANS 1966,SPECHTER 1965, WATKINS u. SULLIVAN 1964) gewählt werden.

Als Zytostatikum (Tabelle 6) werden vor allem Trenimon oder Methotrexat zusammen mit Citrovorum Factor, der den toxischen Effekt dämpfen soll, verwendet (WATKINS u. SULLIVAN 1964, HULKA u. BISEL 1965, CAHILL u. ZEIT 1961). Bei 3 vorher bestrahlten Frauen mit Cervix Ca. sahen letztere in einem Fall eine vorübergehende objektive Tumorverkleinerung über 3 Monate.

Ein ähnliches Ergebnis erzielten WATKINS u. SULLIVAN (1964). Eine Frau mit Collum Carcinom Stadium IV lebte allerdings nach 37 Monaten noch ohne Tumor. Sie bekam eine Woche lang 50 mg/die Methotrexat und Citrovorum Factor alle 6 Stunden 6 mg. Die Komplikationsrate (vor allem Blutungen, Infektionen und Katheterverschiebungen) ist mit 55 von insgesamt 136 intraarteriellen Infusionen aller Lokalisationen hoch. Daß sich in Einzelfällen gute Erfolge mit Methotrexat erzielen lassen, zeigten auch HULKA und BISEL (1965). BATEMAN et al. (1966) sahen mit dem gleichen Zytostatikum in 6 % der Fälle einen Nachlaß der Beckenschmerzen für einen Monat.

Im Gegensatz zu WATKINS u. SULLIVAN (1964), die glauben, bei einem Nichtansprechen auf Methotrexat mit 5-FU oder 5-FU-deoxyuridin noch eine Regression des Tumors erreichen zu können, sahen FRICK et al. (1965), HULKA u. BISEL (1965) keinerlei Erfolge. Die Therapie mit Nitrogenmustard bleibt erfolglos (FRICK et al. 1965).

Durch die intraarterielle Infusion von Trenimon (SPECHTER 1965, JUNGHANS 1966) läßt sich ebenfalls eine vorübergehende Verkleinerung des Tumors erreichen. Dies ließ sich in 2/3 aller so behandelten Fälle des Stadium III und IV erzielen (PFLEIDERER 1967). Bei Rezidiven waren die Ergebnisse schlechter; eine volle Bestrahlung muß folgen. SPECHTER (1967) hält diese Therapie für eine geeignete praeoperative Maßnahme.

Tabelle 6 Ergebnisse der intraarteriellen Zytostatikatherapie

Autor	Zytostatikum	Tumorausbreitung	Therapieerfolg
CAHILL et al.	Methotrexat 1 Pat.150 mg in 3 Tg. 2 Pat.350 mg in 7 Tg.	3 ausgedehnte Collum Carcinome	1mal objektive Tumorverkleinerung
HULKA et al.	Methotrexat und Bestrahlung	3 Collum Carcinome IV	1 Pat.mit Blasenbeteiligung lebte nach 3 1/2 Jahren ohne Tumor. War mit 3400 R konvent.u. nach 12 Mon.mit 6300 R Telekobalt bestrahlt worden.
JUNGHANS	Trenimon 1mg/die 4 Tage lang	2 Collum Carcinome IV	1mal kurzfristige partielle Tumorrückbildung
PFLEIDERER	TRENIMON 6-8 mg 14 Tage	12 Collum Carcinome Stad. III oder IV	2/3 vorübergehende Tumorverkleinerung
SPECHTER	Trisbenzochinon 350-450γ/die	14 Collum Carcinome Stad. III oder IV	in 9 Fällen Remissionen bis 40 Wochen.

Übereinstimmend wird über eine hohe Komplikationsrate berichtet. (HELLER und GRAF 1965, JUNGHANS 1966, HULKA und BISEL 1965, WATKINS und SULLIVAN 1964)

Die Perfusionstherapie führte beim Collum Carcinom IV bei PARKER und SHINGLETON (1962) zu keinem Therapiefortschritt. Mit Cytoxon 2000 mg (1 Fall) oder A 139 150 mg (4 Fälle) lebte keine Frau länger als 5 Monate.

f) Hormontherapie

1. Androgene

Einige Autoren sehen beim Genital Carcinom der Frau in der Androgentherapie (250 mg alle 2 - 3 Wochen) ein geeignetes Mittel, um in vielen Fällen häufig auch über längere Zeit eine Besserung des Allgemeinzustandes, Gewichtszunahme und einen verminderten Verbrauch von Narkotika zu erreichen (WORTERLE 1959, GOLDFARB und STONE 1959 u.a.). REIFFENSTUHL (1961) empfiehlt Deca-Durabolin. VERHAGEN (1959) sah eine geringgradige Lebensverlängerung unter Androgenen. Der Verfall tritt häufig sehr schnell ein. WORTERLE (1959) beschreibt Rekalzifizierungserscheinungen an Knochenmetastasen, an Lungenmetastasen sah er keine Veränderung.

2. Östrogene

Ebenso wie die Androgentherapie unterliegt auch die Beurteilung der Östrogentherapie sehr stark persönlichen Eindrükken. In der Hälfte der Fälle (vorwiegend Collum Ca's, länger als 5 Jahre in der Menopause) glaubt WORTERLE (1959) eine günstige Wirkung von Dienöstroldiazetat auf die Heilungstendenz nekrotischer Krater und hinsichtlich der Roborierung gesehen zu haben. Der Tod soll nach der zeitlich begrenzten Wirkung schnell eintreten. Die Kombination mit der Androgentherapie bringt keine Vorteile gegenüber der

Einzeltherapie (WORTERLE 1959). HOFF (1966) vertritt die Meinung, daß sich mit Oestrogenen die Komplikationen der Strahlentherapie vermindern lassen. Oestrogengaben haben sich auch bei strahlenresistenten Fällen vor und nach der Operation bewährt. Postradiologische Veränderungen können rückgängig gemacht werden und das mesenchymale Gewebe wird aktiviert (RUNGE et al. 1959, WIMHÖFER 1968). Ein Einfluß auf das Carcinomgewebe selber findet sich nicht.

3. Gestagene

Ober die Progesterontherapie berichtet BERGSJÖ (1965) u.a.. BAYER (1966) beobachtete mit oralen Gestagengaben Schmerzfreiheit und einen Stillstand von Lungenmetastasen bei einer Frau mit Collum Carcinom. Aber gleichzeitig entwickelte sich eine extrapulmonale Metastasierung.

4. Corticoide

Ober die Anwendung von Corticoiden bei Carcinomen gehen die Meinungen auseinander. Während die einen auf Grund von Tierversuchen an eine Begünstigung der Metastasenausbreitung glauben (SCHMÄHL 1964, ROSENKILDE u.Mit. 1955 u.a.), sehen andere Forscher (TAYLOR et al. 1950, INGLE und NEZAMIS 1951 u.a.) keinen Einfluß auf Tumorwachstum oder Metastasierung. HOLLEMANN (1965) warnt vor Corticoiden beim Collum Carcinom. Er teilt 14 Fälle Stadium III und IV mit, bei denen er eine Tumorprogredienz und Metastasierung beobachtete. Dagegen stehen die Beobachtungen von WORTERLE (1959), GAUSAU und HAMMERSTEIN (1959) sowie LEGERLOTZ und MUTH (1966). Das Cervix Ca. blieb unbeeinflußt. Der Kräftezustand, Allgemeinbefinden und psychischer Zustand wurden bei mehr als der Hälfte der Fälle gebessert. Nach 4 Beobachtungsjahren war die Überlebensrate im Stadium I und II mit und ohne Corticoiden nahezu gleich (LEGERLOTZ und MUTH 1966). Bei einer zu geringen Dosierung unter 15 mg/die Prednisolon sah WORTERLE (1959) sofort eine Verschlechterung. Die kombinierte Therapie mit Androgen ist nach seiner Ansicht günstiger, als wenn jedes für sich allein gegeben wird.

5. Kalbshypophyse

ZSOLNAI und LAMPÉ (1959) konnten mit der Implantation einer Kalbshypophyse unter die rektale Abdominalfascie bei 13 von 43 Frauen mit Collum Carcinom Schmerzwegfall und Besserung des Allgemeinbefindens erzielen. Bei 16 Frauen führte diese Maßnahme zur Schmerzlinderung. Die Wirkung hielt bis zu 1 1/2 Monaten an. Bei Kompressionsschmerz besteht anscheinend keine Wirkung, ebenso unterbleibt ein Einfluß auf das Tumorwachstum.

g) Mesenchymaktivierende Therapie
Mit ihr ließen sich als unterstützende Maßnahme doch gewisse Erfolge erzielen.

Mistelextrakte (Plenosol, Iscador) sollen bei Collum Carcinomen zu einer gering höheren Heilungsrate beitragen (BICKENBACH 1959, LAMPERT 1964, FELLMER 1966). LEROI (1969) sah bei 5 Fällen von Stadium IV in einem Fall Heilung. Die Patientin hatte Blasenbeteiligung (cystoskopisch festgestellt). Sie war hoch konventionell und mit Radium bestrahlt worden und hatte über ein Jahr Iscador bekommen. Nach einem Jahr trat ein Knoten am Beckenkamm auf, der mit 3000 ROD bestrahlt wurde. Sie lebt jetzt 9 Jahre.

Schon vor 20 Jahren gab GUARNIERI (zit.nach SPECHTER 1951) den Faktor AF_2 (ein Extrakt aus Leber, Milz und Duodenum junger Schafe oder Schafembryonen) zur Anhebung des Allgemeinbefindens bei Carcinomkranken an. Ähnliche Beobachtungen machte SPECHTER (1951) bei 31 Frauen mit verschiedenen Carcinomen, davon 3 mit Collum Carcinom Stadium IV. Zwei gaben eine subjektive Besserung an, ohne Einfluß auf das lokale Tumorwachstum. Das Präparat wird zwischen 1 ml - 3 ml/die in Zyklen zu je 10 Tagen i.m. verabreicht. Man beginnt mit kleinsten Dosen. An einem ausgedehnten Krankengut mit Collum Carcinom Stadium I - III fanden RIES u. BLASIU (1954) bei 230 von 281 Frauen eine Besserung im Sinne von Schmerzlinderung, Appetitzunahme und Gewichtszunahme. Im Stadium IV war dies bei einer von 5 Frauen der Fall. Er hält eine gewisse Kraftreserve für die Wirkung des AF_2 für nötig. Diese günstige Wirkung bei fortgeschrittenen Carcinomen aller Art beobachteten auch HAMMER und HAMBSCH (1959), STEURER (1961), eine Wirkung auf das Tumorwachstum wurde nicht beobachtet. Nach Absetzen des Medikamentes oder auch nach längerem Wohlbefinden unter dieser Therapie trat oft ein rapider Verfall ein.

B) MATERIAL

In der Universitäts-Frauenklinik in Tübingen wurden vom 1.1.1947 bis zum 31.12.1966 3072 Patientinnen wegen eines Carcinoms des Collum uteri aufgenommen. Bei 152 dieser Frauen (4,9 %) wurde die Diagnose Stadium IV gestellt. Bei relativ kurzer Lebenserwartung haben wir für die vorliegende Untersuchung als Erfolgskriterium außer der 5-Jahresüberlebenszeit die 1- bzw. 2-Jahresüberlebenszeit gewählt. Sämtliche Angaben sind den Krankenjournalen der UFK Tübingen entnommen, deren wichtigste Gesichtspunkte auf Hollerith-Karten verschlüsselt sind.

C) EIGENE UNTERSUCHUNGEN

1. Diagnose Stadium IV

Nach Obereinkunft der internationalen Vereinigung der Gynäkologen von 1962 wird als Stadium IV bezeichnet, wenn das Carcinom die Blase oder das Rectum befällt oder die Grenzen des kleinen Beckens überschreitet. Dabei ist es im Einzelfall nicht immer möglich, auch histologisch das Stadium IV als solches zu beweisen, da Metastasen oft nicht untersucht werden können.

Dazu kommt, daß z.B. der Beweis, daß der palpatorisch nachweisbare Tumor wirklich über die Linea terminalis ausgedehnt ist, im Einzelfall schwer erbracht werden kann. Die Probeexcision aus Blase, Rectum, Lymphknoten oder anderen Fernmetastasen zur histologischen Sicherung des Stadium IV ist technisch oft sehr schwierig oder gar unmöglich und bedeutet für die sehr gefährdete und elende Patientin ein zusätzliches und eventuell relativ unnötiges Trauma. Sie unterblieb deshalb gelegentlich.

Für diese Untersuchung erschien es uns aber trotzdem von besonderer Bedeutung, die histologisch einwandfrei gesicherten Fälle gesondert zu besprechen. 32mal war dies der Fall (in den letzten Jahren häufiger als früher).

Dazu kommt, daß die Diagnose Stadium IV für ganz verschiedene Ausbreitungswege und Formen gilt, deren Wertigkeit und Heilbarkeit verschieden sein könnte. Bei 126 Fällen stützt sich die Diagnose Stadium IV nur auf eine bestimmte Lokalisation, bei 25 Patientinnen sind es mehrere Gesichtspunkte (z.B. verschiedene Metastasen), von denen jeder für sich schon zu dieser Diagnose geführt hätte. Bei einer Frau fehlen alle Angaben. Die Summe der in den einzelnen Gruppen aufgeführten Fälle überschreitet deshalb die Zahl von 152.

Tabelle 7 Die Verteilung der Tumorausbreitung und ihre histologische Sicherung bei 152 CC IV

Lokalisation	Zahl der Fälle	histologisch
Tumoreinbruch in die Blase	48	13
davon Blasenscheidenfistel	3	--
Kloake	2	--
Tumoreinbruch in das Rectum	9	--
äußeres Genitale	35	13
Ausbreitung über Linea terminalis	42	--
Lymphknotenmetastasen außerhalb des kleinen Beckens	28	6
Sonstige Fernmetastasen	17	--
davon Knochenmetastasen	6	--

Dadurch haben wir beim Stadium IV ein äußerst inhomogenes Material, das eine Beurteilung sehr erschwert. Es scheint uns deshalb notwendig, die einzelnen Formen des Stadium IV gesondert zu besprechen.

a) Carcinomeinbruch in die Harnblase

Die Beurteilung eines Carcinomeinbruchs in die Blase kann sehr schwierig sein. Als Stadium IV wird ein Collum Carcinom deshalb entsprechend der Definition der FIGO nur dann angesehen, wenn das Carcinom erkennbar in die Blase eingebrochen ist. Ein bullöses Ödem genügt nicht. In unserer Klinik wurde bei 48 Frauen ein Einbruch in die Blase diagnostiziert. Bei 13 Fällen war diese Diagnose durch Probeexcision aus der Blase gesichert. Bei 3 der 48 Fälle bestand bei Beginn der Primärbehandlung bereits eine Blasenscheidenfistel, bei zwei eine Kloake. Damit finden wir bei 32 % des Stadium IV und 1,5 % aller Collum Carcinome eine primäre Beteiligung der Harnblase. Die Symptomdauer bei diesen Patientinnen betrug im Durchschnitt 7,5 Mona-

te. Eine Kombination mit anderer Lokalisation bestand in 17 Fällen (Tabelle 8). Eine Oberlebenszeit von 2 Jahren erreichten in dieser Gruppe 8 Patientinnen (17 %).

Tabelle 8 Häufigkeit der zusätzlichen Ausbreitung bei Blasenbeteiligung

Art der weiteren Ausbreitung	Anzahl der Fälle
nur Blase befallen	31
Leistenlymphknotenbefall	5
Lymphknoten im Bauchraum	5
Halslymphknoten	1
Rectumbeteiligung	3
Überschreiten der Linea terminalis	3
Vulvabeteiligung	1

b) Einbruch ins Rectum

Eine Rectumbeteiligung wurde bei 8 Patientinnen festgestellt. Das Sigma war einmal beteiligt. Das sind 6 % des Stadium IV und 0,3 % aller Stadien. Die Symptomdauer betrug im Durchschnitt 11,5 Monate. Zwei Jahre wurden von einer Patientin überlebt (11 %). Die weitere Ausbreitung gibt Tabelle 9 wieder.

Tabelle 9 Art der Rectumbeteiligung und zusätzliche Ausbreitung

Art der weiteren Ausbreitung	Zahl der Fälle
nur Sigma befallen	1
Blasenrectumscheidenfistel	2
Rectumscheidenfistel	3
Uterussigmafistel	1
Blaseninfiltration	1
Leistenlymphknoten	1

c) Vulvabeteiligung

Das äußere Genitale war in 35 Fällen von Carcinomgewebe befallen. An der Vulva (kl. Labien, Klitoris und vor allem der Hymenalsaum) wurde in 6 von 19 Fällen eine Gewebsprobe entnommen. Am Urethralwulst war dies bei 6 von 13 Patientinnen der Fall. In drei Fällen war sowohl die Vulva wie der Urethralwulst befallen (eine Probeexzision). Insgesamt bestand eine Beteiligung der Vulva in 23 % aller Carcinome des Stadium IV und 1,1 % aller Stadien. Die Symptomdauer betrug 5 Monate. Zwei Jahre überlebten 6 Patientinnen (18 %). Tabelle 10 zeigt die Kombination mit anderer Lokalisation.

Tabelle 10 Häufigkeit der zusätzlichen Ausbreitung bei Vulvabeteiligung

Art der weiteren Ausbreitung	Anzahl der Fälle
nur Vulva	29
Leistenmetastasen	5
Hautmetastasen	1
Beckenknochenmetastasen	1
Blaseninfiltration	1
Ober die Symphyse	1

d) Ausbreitung über die Linea terminalis

Die Diagnose einer Ausbreitung über die Linea terminalis kann entsprechend den Richtlinien nur durch den Tastbefund erfolgen und dürfte deshalb gelegentlich rückblickend nicht ganz zu Recht erfolgt sein. In diese Gruppe gehören 28 % der Patientinnen des Stadium I V und 1,3 % aller Collum Carcinome. Die durchschnittliche Symptomdauer dieser Frauen betrug 5,5 Monate. Eine Kombination mit anderen Metastasen bestand in 6 Fällen (Tabelle 11). Zwei Jahre überlebten 11 Patientinnen (27 %).

Tabelle 11 Ober die Linea terminalis reichender Tumor und Kombination mit anderer Lokalisation

Art der weiteren Ausbreitung	Anzahl der Fälle
nur Ausbreitung über Linea terminalis	36
Blasenbeteiligung	4
Leistenlymphknoten	1
Knoten im Bauchraum	1
Beckenknochenmetastasen	1
Vulvabeteiligung	1

e) Lymphknotenmetastasen außerhalb des kleinen Beckens

Eine Beteiligung von Lymphknoten außerhalb des kleinen Beckens wurde bei 20 Frauen diagnostiziert (Tabelle 12). Die Diagnose wurde 6mal histologisch gesichert. Die Zahl der Patientinnen mit Lymphknotenmetastasen betrug 19 % aller Frauen des Stadium IV und 0,8 % aller Collum Carcinome. Die Symptomdauer betrug im Durchschnitt 6 Monate. Eine Kombination mit anderen Metastasen bestand in 16 Fällen (5mal äußeres Genitale, 9mal Blasenbeteiligung). Zwei Jahre haben zwei Frauen (7 %) überlebt.

Tabelle 12 Lymphknotenbeteiligung im Stadium IV außerhalb des kleinen Beckens

Lokalisation der Lymphknotenmetastasen	Anzahl der Fälle
Leistenlymphknoten	16
Halslymphknoten	4
Lymphknoten im Unterbauch (durch Palpation, Lymphangiographie oder Laparotomie diagnostiziert)	9

f) Sonstige Fernmetastasen

Fernmetastasen fanden sich in 11 % des Stadium IV und in 0,5 % aller Collum Carcinome (16 Fälle). In keinem Fall konnte diese Diagnose aber primär histologisch gesichert werden. Sie wurde einmal erhärtet durch einen zytologischen Ausstrich eines Pleuraergusses, ferner durch Röntgenbefund, Operationsbefund und retrospectiv bei der Section, wenn die Beschwerden von seiten des Organs schon bei der Aufnahme bestanden hatten und als Metastase klassifiziert worden waren. Besonders häufig waren Knochenmetastasen (Tabelle 13) (wohl auch wegen der leichteren Nachweisbarkeit). Zusätzlich war 2mal die Blase, 1mal die Vulva beteiligt und 1mal ragte der Tumor außerdem über die Linea terminalis. Die Symptomdauer betrug 4,5 Monate. Keine Frau erreichte eine 2jährige Überlebenszeit.

Tabelle 12 Verteilung der Fernmetastasen im Stadium IV

Lokalisation der Fernmetastasen	Anzahl der Fälle
Beckenknochenmetastasen	5
Lendenwirbel	1
Lymphangiosis carcinomatosa	2
Pleuritis carcinomatosa	1
Lungenmetastasen	1
Carcin. Peritoneum	1
Hautmetastasen	1
Lebermetastasen	1
Knoten im Bauchraum	2
Ovarialmetastase	1

2. Häufigkeit des Stadium IV

Die Zahl der Patientinnen des Stadium IV ist in den Jahren 1957 - 1966 im Vergleich zu den Jahren 1947 - 1956 von 94 (6,8 %) auf 58 (3,6 %) zurückgegangen, während die Gesamtzahl in den Stadien I - III von 1364 auf 1557 angestiegen ist (Abbildung 1). Dies könnte einmal Folge einer besseren Aufklärung der Bevölkerung, zum anderen aber auch durch eine etwas andere Einstufung des Einzelfalls begründet sein. Darauf weist auch hin, daß in diesen ersten 10 Jahren die histologische Sicherung des Stadium IV seltener war und der Anteil der Fälle mit über die Linea terminalis reichendem Tumor in diesen Jahren 37 % beträgt.

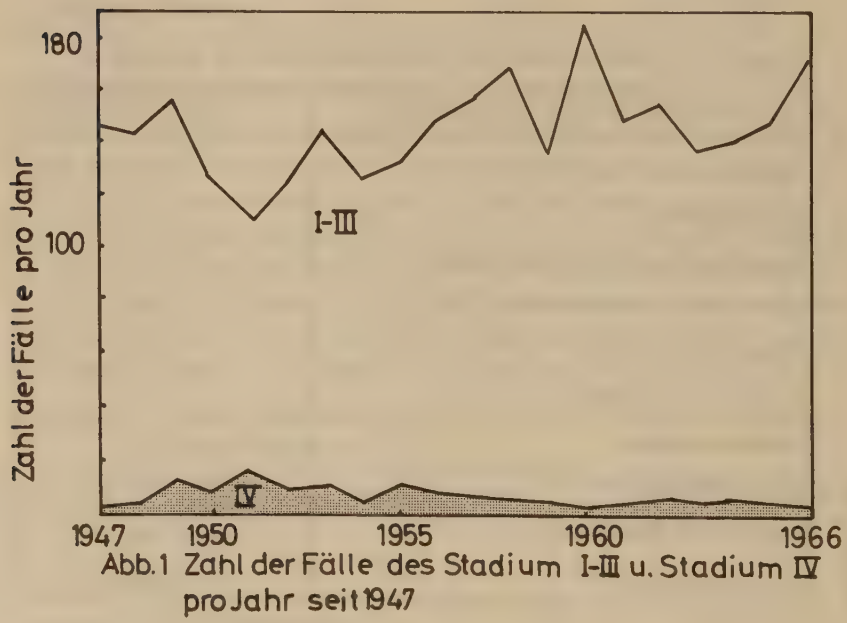

Abb. 1 Zahl der Fälle des Stadium I-III u. Stadium IV pro Jahr seit 1947

3. Histologie

Vor jeder Carcinomtherapie muß die histologische Sicherung stehen. In 146 Fällen liegt das histologische Ergebnis vor (6mal fehlt es; 3mal findet sich in den Krankenjournalen keine entsprechende Angabe, 2mal bestand ein riesiger incurabler Tumor, eine Patientin verließ vorher gegen ärztlichen Rat die Klinik). Hiervon war in 32 Fällen nicht nur das Carcinom, sondern auch die Zuordnung zum Stadium IV histologisch gesichert. Von 1947 - 1956 war dies 10mal (10,6 %), 1957 - 1966 22mal (37,5 %) der Fall. Das Carcinom wurde in 140 Fällen als ein Plattenepithelcarcinom, in 6 Fällen (4,1 %) als ein Adenocarcinom eingestuft. Das entspricht dem üblichen Anteil von Adenocarcinomen an den Collum Ca's; ein Hinweis auf die gleiche Bösartigkeit der Tumortypen. Als reif (differenziert) wurden 13 (8,5 %) bezeichnet, als mittelreif 22 (14,5 %) und als unreif (entdifferenziert) 74 (48,5 %). In 42 Fällen (28,5%) hat sich der Histologe bei der Beurteilung des Reifegrades nicht festgelegt.

4. Alter

Die Altersverteilung der Fälle mit einem Stadium IV im Vergleich mit den Stadien I - III zeigt, daß der Gipfel der Alterskurve des Stadium IV ungefähr 10 Jahre später als bei den Fällen der Stadien I - III liegt und um das 70. Lebensjahr ein zweiter Häufigkeitsgipfel besteht (Abbildung 2). Die jüngste Patientin war 29, die älteste 77 Jahre alt.

5. Symptomdauer bis zum Behandlungsbeginn

Seit dem Beginn ihrer Symptome bis zum Beginn der Behandlung in der Klinik waren bei 10 Frauen (7 %) eine Zeitspanne von bis zu einem Monat, bei 34 (23,0 %) ein Monat bis drei Monate und bei 105 (70 %) mehr als drei Monate verstrichen (Abbildung 3).

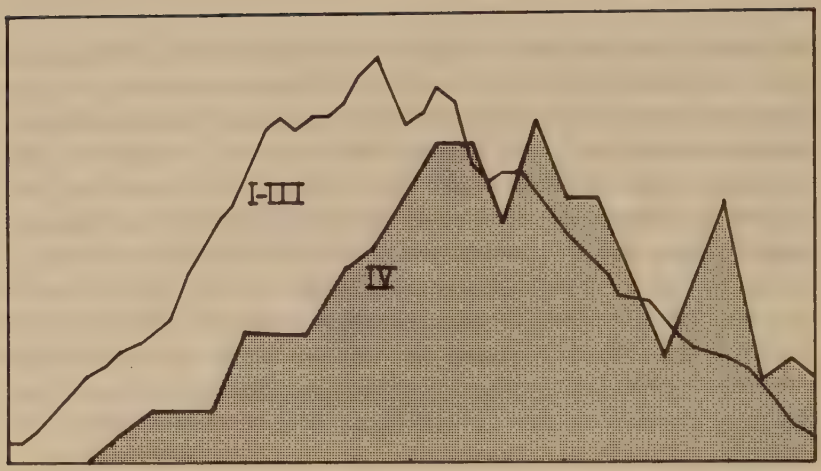

Abb.2 Alterskurven Stad. I-III u. Stad. IV

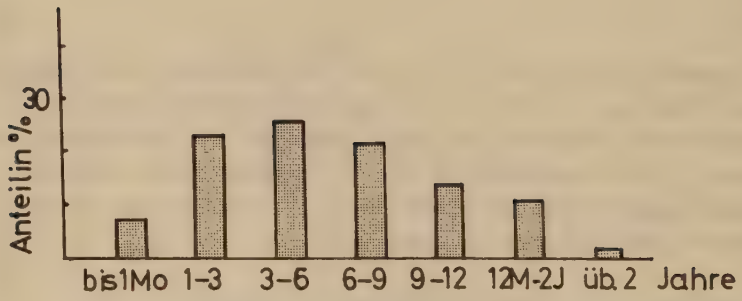

Abb.3 Zeit zwischen Erstsymptom und Klinikaufnahme bei 149 Patientinnen

Die Verschleppung durch die Patientin bis zum ersten Arztgang:

Zeit	Zahl I - III	Zahl IV
bis 3 Monate	1095 = 62 %	78 = 52,5 %
mehr als 3 Mon.	662 = 38 %	70 = 47,5 %
Gesamtzahl	1757	148

Mit dem χ^2-Test ergibt sich ein P von 0,025 und eine Wahrscheinlichkeit von 97,5 % für einen Wesensunterschied.

Die Verschleppung durch den Arzt bis zur Klinikeinweisung:

Zeit	Zahl I - III	Zahl IV
bis 3 Monate	1368 = 77 %	107 = 72,5 %
mehr als 3 Mon.	406 = 23 %	41 = 27,5 %
Gesamtzahl	1774	148

Mit dem χ^2-Test ergibt sich ein P von 0,17 und somit lediglich noch eine Wahrscheinlichkeit von 83 % für einen Wesensunterschied.

Vergleicht man die Symptomdauer zwischen älteren (>55 Jahre) und jüngeren (≤55 Jahre) Patientinnen, so ergibt sich für die letztere eine geringgradig stärkere Verzögerung.

Symptomdauer	Älter als 55 Jahre	jünger als 55 Jahre
bis 3 Monate	23 = 31 %	17 = 23 %
mehr als 3 Monate	52 = 69 %	57 = 77 %
Gesamtzahl	75	74

Mit dem χ^2-Test findet man ein P von 0,23 und somit nur eine geringe Wahrscheinlichkeit von 77 % für einen Unterschied.

6. Symptome und Anamnese

Das Erstsymptom entspricht bei den Fällen des Stadium IV weitgehend den Fällen der Stadien I - III. Nimmt man jedoch alle Symptome zusammen, so werden Schmerzen, Gewichtsabnahme und Sonstiges (Erbrechen, Mattigkeit, Appetitlosigkeit) beim Stadium IV häufiger genannt (siehe Tabelle 14).

Die Anzahl der Geburten bei den Frauen des Stadium IV ersieht man aus Tabelle 15. Bei 3 Frauen fehlt die entsprechende Angabe. Der Anteil der Nullipara mit 21 % ist besonders hoch. Bei 2288 Patientinnen der Stadien I - IV war er in den Jahren 1944 - 1960 10 % (DETERING, 1964). AROSIN und KRAUSS (1967) errechneten für Leipzig bei 3534 Collum Carcinom-Patientinnen 15,8 % Nullipara.

Der Familienstand der Frau des Stadium IV (eine Frau ohne Angabe) weist mit 15 % eine hohe Quote lediger Frauen auf (Tabelle 16). Im Jahre 1967 waren lediglich 12,3 % aller Frauen (älter als 45 Jahre) in Baden-Württemberg ledig (Stat.Landesamt 1967). Beim Collum Carcinom aller Stadien war der Anteil der ledigen Frauen an der Tübinger Klinik mit 3,7 % (ATHEN, 1967) im Gegensatz zu Stadium IV besonders niedrig.

Tabelle 14 Häufigkeit der Symptome im Stadium IV und in den Stadien I - III

Art des Symptoms	Stadium IV (152 Fälle)		Stadium I - III (2012 Fälle)
Blutungsanomalien	68 %	(104)	74 %
Fluor	57 %	(86)	53 %
Schmerzen	49 %	(74)	33 %
Gewichtsabnahme	37 %	(56)	16 %
Kontaktblutungen	11 %	(17)	24,5 %
Blutung bei Stuhlgang bzw. Wasserlassen	7 %	(10)	6 %
Leibesvergrößerung, Verdrängungserscheinung	5 %	(7)	1,5 %
Sonstiges (z.B.Erbrechen, Appetitlosigkeit u.a.)	22 %	(33)	10,5 %
ohne Angabe	0 %	--	3 %

Tabelle 15 Anzahl der Geburten bei 149 Frauen des Stadium IV

Geburten	Anzahl der Patientinnen
0	31 (21 %)
1	27 (18 %)
2	26 (18 %)
3	23 (15 %)
mehr als 3	41 (28 %)

Tabelle 16 Familienstand von 151 Frauen des Stadium IV

Familienstand	Anzahl der Patientinnen
verheiratet	79 (52 %)
Witwe	34 (22 %)
verheiratet, getrennt	6 (4 %)
wiederverheiratet	5 (3 %)
defloriert, ledig	19 (13 %)
virgo, ledig	4 (3 %)
geschieden	4 (3 %)

7. Heilungsergebnisse

Von den 152 an Collum Ca. IV behandelten Frauen starben die meisten Patientinnen innerhalb der ersten zwei Jahre. Patientinnen, die zwei Jahre überlebt haben, können berechtigte Hoffnung auf Heilung haben (Abbildung 4). Ein günstigeres Ergebnis zeigt sich lediglich in den ersten 5 Berichtsjahren mit 31 % 2-Jahresüberlebenszeit und 25 % 5-Jahresheilung (Abbildung 5). Allein 14 der 18 Frauen, die länger als 5 Jahre lebten, waren in den Jahren 1949 - 1955 aufgenommen worden. Die Ergebnisse sind nicht nur nicht besser, sondern sogar schlechter geworden (Tabelle 17). In derselben Zeit war aber auch der Anteil des Stadium IV und hier wieder die Zahl der Fälle mit einem Tumor über die Linea terminalis hinaus besonders hoch. Die Einordnung im Stadium IV erfolgte in den folgenden Jahren immer strenger nach den Maßstäben der internationalen Definiton, was sich auch in der zunehmenden histologischen Sicherung des Stadium IV zeigt. Von den 32 histologisch gesicherten Fällen (Abbildung 4) mit Stadium IV konnten 2 (6 %) Frauen für 5 Jahre geheilt werden.

Tabelle 17 Heilungsergebnisse des Stadium IV in den einzelnen Zeitabschnitten und in der Gesamtzeit

Zeitraum	Anzahl	Anteil an allen CC in %	1 J. gelebt	2 J. gelebt	3 J. gelebt	5 J. gelebt	10 J. gelebt
1947-1951	45	6 %	21 (47 %)	14 (31 %)	12 (27 %)	11 (25 %)	7 (16%)
1952-1956	49	6,5 %	15 (31 %)	6 (12 %)	5 (10 %)	3 (6 %)	3 (6%)
1957-1961	27	3 %	9 (33 %)	2 (7 %)	2 (7 %)	2 (7 %)	2 (7%)
1962-1966	31	4 %	4 (13 %)	2 (6 %)	2 (6 %)	2 (6 %)	---
1947-1966	152	5 %	49 (32 %)	24 (16 %)	21 (14 %)	18 (12 %)	12 (8 %)

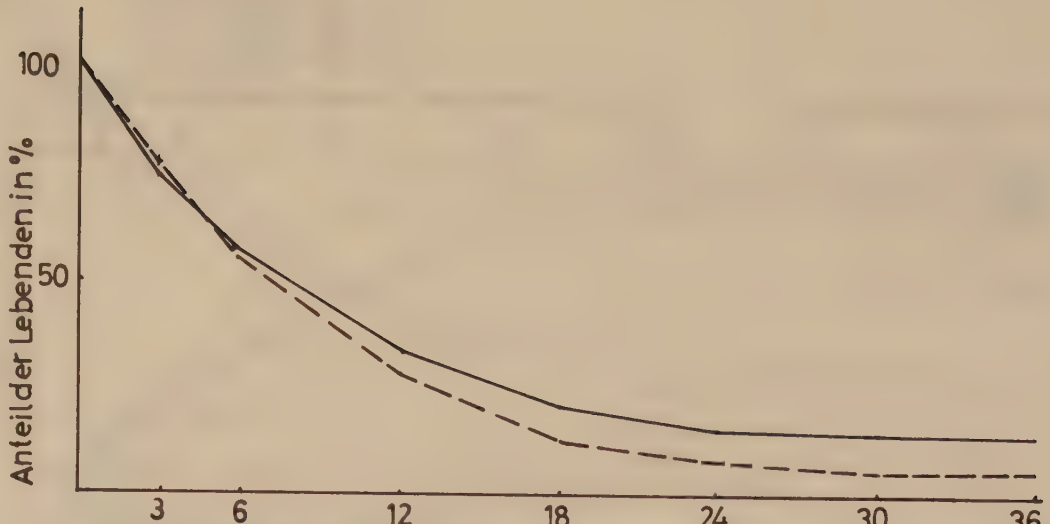

Abb. 4 Absterbekurven aller Fälle (n=152) ———
und der hist. als Stad. IV ges. Fälle (n=32) — — —

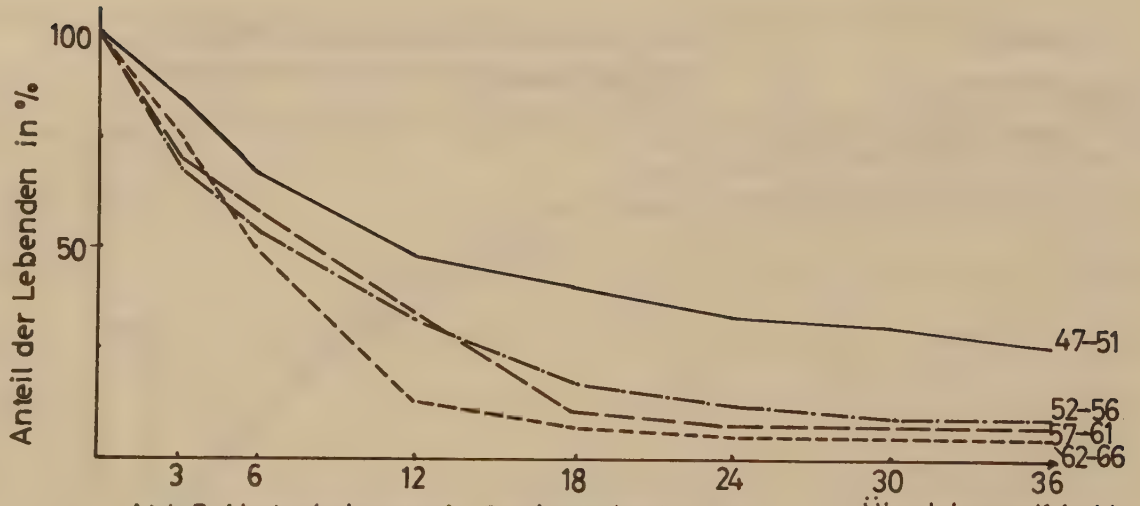

Abb.5 Absterbekurven in 5-Jahresabschnitten

1947–1951 (n = 45) ———
1952–1956 (n = 49) —·—·—
1957–1961 (n = 27) — — —
1962–1966 (n = 31) - - - -

In weiten Grenzen ist das Erkrankungsalter für die Heilung beim Stadium IV unerheblich (Abbildung 6).

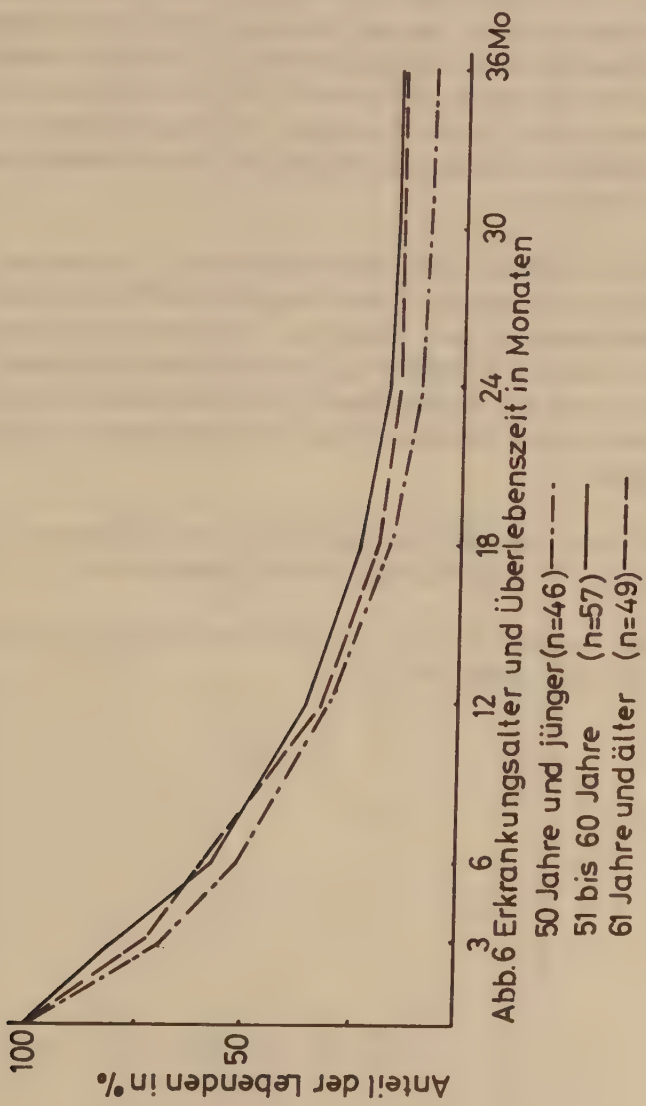

Abb.6

Von größerer Bedeutung für die Heilung ist die primäre Lokalisation, die zur Diagnose Stadium IV geführt hat. Besonders günstig ist das Ergebnis in der Gruppe, in der eine Ausbreitung über die Linea terminalis diagnostiziert wurde. Wesentlich ungünstiger sind die Heilungsaussichten bei Blasenbefall oder Vulvabefall. Bei Rectumbeteiligung, Lymphknotenmetastasen oder bei Fernmetastasen konnte keine Heilung erzielt werden (Tabelle 18). In der besonders günstigen Gruppe ist aber die Einordnung aufgrund des alleinigen Palpationsbefundes besonders schwierig.

Für die Beurteilung eines Therapieerfolges interessiert vor allem die Oberlebenszeit, aber auch der Einfluß auf das Allgemeinbefinden und den Lokalbefund. Ein Vergleich dieser Faktoren ist besonders schwierig, da der Allgemeinzustand und auch die Größe des Genitaltumors in weiten Grenzen differieren. Ihre Beurteilung unterliegt in großem Maße subjektiver Einstufung.

Bei 41 Frauen war der Lokalbefund bei der Entlassung sicher gebessert, bei 53 indifferent, bei 27 ungebessert.

Im ganzen starben 31 Patientinnen im Verlauf der Primärbehandlung, das sind nahezu 20,5 %.

Tabelle 18 Heilungsergebnisse in Beziehung zur Lokalisation (152 Fälle, z.T. Mehrfachlokalisation)

Lokalisation	Anzahl	6 Mon. gelebt	1 J. gelebt	2 J. gelebt	3 J. gelebt	5 J. gelebt
Blasenbefall	48	30 (62 %)	20 (42 %)	8 (17 %)	5 (10 %)	5 (10 %)
Rectumbefall	9	4 (44 %)	2 (22 %)	1 (11 %)	1 (11 %)	0 (--)
Vulvabefall	35	22 (63 %)	13 (37 %)	8 (23 %)	4 (11 %)	2 (6 %)
über Linea term.	42	27 (64 %)	18 (43 %)	12 (29 %)	11 (26 %)	11 (26 %)
LK-Metastasen	29	7 (24 %)	4 (14 %)	2 (7 %)	0 (--)	0 (--)
Fernmetastasen	16	4 (25 %)	1 (6 %)	0 (--)	0 (--)	0 (--)

8. Die Therapie beim Stadium IV

Im Mittelpunkt steht die Frage nach der richtigen Therapie (Tabelle 19). Sie muß sich nach der Tumorlokalisation richten. Die Zusammenstellung ist darüber hinaus dadurch erschwert, daß im Laufe der Jahre verschiedene Möglichkeiten einer Behandlung versucht wurden. Die folgende Einteilung und Erörterung berücksichtigt deshalb lediglich die Primärbehandlung bzw. die ersten 6 Monate der Behandlung.

a) Die Ausbreitung im kleinen Becken (Vulva, Blase, Rectum)

Hierher gehören 87 Fälle, einschließlich 18 solcher mit Mehrfachlokalisation, die in den anderen Gruppen wieder erscheinen. Von diesen 87 Frauen wurden 4 nicht behandelt. Zwei Frauen sind kurz nach der Aufnahme in die Klinik an einer Lungenembolie (nach Lymphographie) bzw. an einer Urämie verstorben. Eine Frau mit ausgedehntem Blasen- und Hymenalsaumbefall und Lymphknotenmetastasen wurde nach drei Tagen incurabel entlassen. Eine Patientin lehnte jede Behandlung ab.

Tabelle 19 Behandlungsergebnisse mit verschiedenen Röntgenherddosen und Zytostatika bei unterschiedlicher Tumorausbreitung

Herddosis bzw. Behandlungsart	Tumor auf das kleine Becken beschränkt				Tumor über die Linea terminalis				Fernmetastasen		
	Anzahl	1 J.gel.	5 J.gel.	lokal gebess-.	Anzahl	1 J.gel.	5 J.gel.	lok. geb.	Anz.	1 J.gel.	lok. geb.
>5000 RHD	42	23(51%)	6(14%)	18	17	10(59%)	5(29%)	6	13	3	3
5000-3000 RHD	10	4(40%)	1(10%)	1	15	7(46,5%)	5(33%)	5	6	2	0
<3000 RHD	14	0	0	0	6	0	0	0	7	0	0
ein Teil des RHD als i.vg. Bestrahlung	15	8(53%)	2(23%)	0	15	9(60%)	5(33%)	0	7	3	0
Bestrahlung+ Cytostatikum ohne i.a.-Therapie	8	3	1	0	4	0	0	1	8	0	1

Bei der Rubrik "Fernmetastasen" erreichte keine Patientin eine Oberlebenszeit von 5 Jahren.

Therapiegruppen

I. Reine Strahlentherapie einschließlich Radium [1]

Sie wurde bei 66 Fällen angewandt, davon blieben 4 ohne Radium. 42 dieser 66 Frauen konnten mit einer Herddosis [2] von 5000 R und mehr bestrahlt werden. Bei 10 Frauen lag die Dosis zwischen 3000 und 5000 RHD, bei 4 unter 3000 RHD. Die Oberlebenskurve zeigt Abbildung 7. Nach einem Jahr waren von den ausreichend bestrahlten Frauen noch 23 (51 %) am Leben, davon lebten 6 (14 %) länger als 5 Jahre (5mal Blasenbefall, 1mal Vulvabefall); von den Frauen mit einer Herddosis unter 3000 R waren es noch 4 (40 %), davon lebte eine 5 Jahre (Vulvabeteiligung); von den Frauen, bei denen vor Erreichen einer therapeutischen Dosis die Bestrahlung abgebrochen wurde, lebte nach einem Jahr keine mehr. Ober die geheilten Frauen wird in einem folgenden Abschnitt noch berichtet.

---

[1] Bei einer Frau deponierte man für 12 Stunden 40 Co^{60}-Perlen in den Portiokrater. Sie hatte außer Radium keine weitere Bestrahlung bekommen und starb nach 2 Monaten.

[2] Die Herddosis bezieht sich auf die Gegend der Spinae ossis ischii. Es wurde die Gesamtdosis von Radium und Stehfeld berechnet, wobei für Stift und Platte mit je 720-960 mgeh, 300 R an der Beckenwand berechnet wurden, für das Vulvadammfeld 2/3 der RED in 5 cm Tiefe und 1/3 der RED in Beckenmitte, und für die Seitenfelder 1/3 an der Beckenwand; für Leib- und Rückenfeld ebenfalls 1/4 der RED an der Beckenwand.

Bei 15 dieser 66 Fälle wurde ein Teil der Herddosis durch eine intravaginale Kleinraumbestrahlung mit dem Körperhöhlenrohr einbestrahlt (1000 - 2400 R in 4-5 cm Tiefe). Nach einem Jahr lebten noch 8 (53 %) der Frauen, davon 2 (13 %) länger als 5 Jahre (Abbildung 8). In einem Fall wurden außerdem 2800 R in 2 cm Tiefe auf die Urethra bestrahlt; die Patientin lebte 25 Monate.

Bei 3 Patientinnen wurden zwischen 10 - 20 Co^{60}-Perlen für 8 - 10 Stunden in die Blase deponiert. Sie lebten 41 bzw. 16 Monate. Eine konnte geheilt werden.

Die Bestrahlung einer Introitusmetastase mit dem Betatron von 2mal je 3600 R wurde bei einer Frau durchgeführt. Sie lebte 16 Monate.

Entlassungsbefund:

Von den 42 ausreichend bestrahlten Patientinnen wurde bei der Entlassungsuntersuchung bei 18 ein gebesserter Lokalbefund gefunden. Bei den Frauen mit einer Dosis von 3000-5000 RHD war er bei einer gebessert. Unter der Behandlung verstarben 2 Frauen. Bei den 13 Frauen mit vorzeitig abgebrochener Bestrahlung war der Lokalbefund in keinem Fall gebessert; 8 Frauen verstarben in der Klinik.

II. Strahlentherapie und Zytostatika

15 Frauen bekamen außer der Bestrahlung zusätzlich Zytostatika.

Lediglich in einem Fall wurde eine Zytostatikatherapie unter 4 Wochen durchgeführt. Die Patientin erhielt 10 Tage 100 mg N-Oxyd-Lost, nachdem das Carcinom schon vor 4 Monaten mit mehr als 5000 RHD bestrahlt worden war. Dazu kam eine Makrobaltbestrahlung. Bei der Entlassung war der Lokalbefund ungebessert, das Allgemeinbefinden schlecht und sie starb nach 6 Monaten seit der Aufnahme.

Eine Bestrahlung unter 5000 RHD und eine Zytostatikatherapie länger als 4 Wochen fand ebenfalls nur in einem Fall statt. Nach einer Radiumbestrahlung wurde Endoxan 100 mg/die p.os verordnet. Die Patientin lebte 14 Monate.

In 6 Fällen ging der Zytostatikatherapie eine ausreichende Bestrahlung voraus. Bei 3 Frauen kam Endoxan in der Dosierung von 100 mg/die p.os bzw. in der Klinik 200 mg/die für 4 - 10 Tage zur Anwendung. Bei einer dieser Frauen gab man 5 Monate nach Behandlungsbeginn noch zusätzlich 0,6 mg/die Trenimon i.v. 12 Tage lang. Zuvor w-ar eine Knochenmarkpunktierung und Einfrierung, mit Reinfusion nach der i.v. Zytostatikatherapie, durchgeführt worden. Die Patientin starb nach 8 Tagen mit starkem Leukozytenabfall und Fieber. Bei 2 Patientinnen wurde Proresid verordnet. Wobe mugos kam in einem Fall lokal zur Anwendung. Von diesen 6 Patientinnen mit ausreichender B-estrahlung und Zytostatika lebten 2 über 1 Jahr, davon eine 5 Jahre. Der Lokalzustand war bei keiner Patientin gebessert. In der Klinik starb eine Frau. Mit Wohlbefinden konnten 4 Patientinnen entlassen werden. Das Zytostatikum wurde zum Teil über den Klinikaufenthalt hinaus gegeben, sodaß der Einfluß auf den Lokalzustand nur schwer zu beurteilen war.

Die intraarterielle Zytostatikatherapie kam bei Lokalisation im kleinen Becken 7mal neben der Bestrahlung zur Anwendung und wird zusammen mit den anderen Lokalisationsgruppen dargestellt.

III. Reine Zytostatikatherapie

Lediglich in 2 Fällen wurden ausschließlich Zytostatika verwendet. Sie sind mit den Fällen anderer Lokalisation zusammengefaßt.

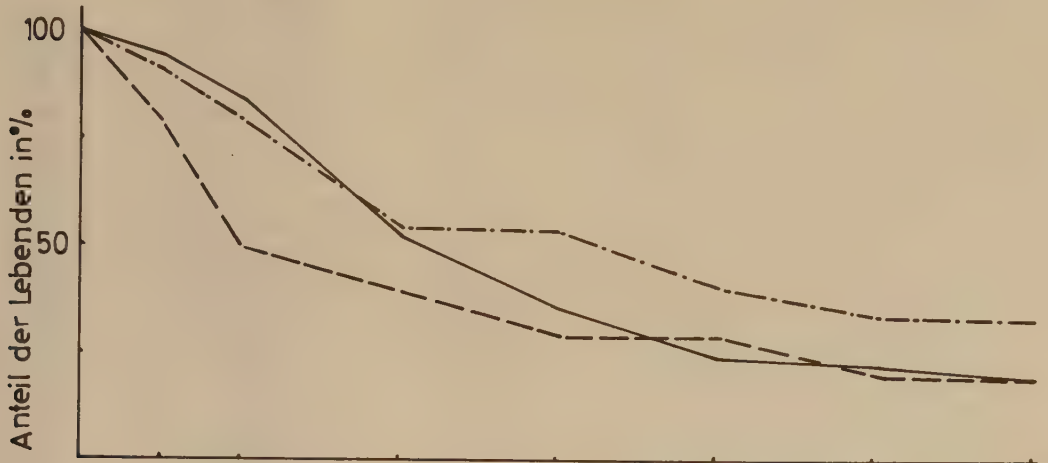

Abb.7 Lokalisation im kleinen Becken

Absterbekurve mit 5000 RHD und mehr an der Beckenwand (n=42) ——
Absterbekurve mit 3000-5000 RHD an der Beckenwand (n=10) — — —
Absterbekurve mit intravaginaler Kleinraumbestrahlung (n=15) —·—·

b) Die Ausbreitung über die Linea terminalis

42 Frauen einschließlich 7 solcher mit Mehrfachlokalisation gehören dieser Gruppe an.

Therapiegruppen

I. Reine Strahlentherapie einschließlich Radium [1]

Diese Therapie führte man bei 38 Patientinnen durch. 17 Patientinnen bekamen eine Herddosis von über 5000 R. Eine Dosis zwischen 3000 R und 5000 R erhielten 15 Frauen. Lediglich 6 wurden nur kurz unter 3000 R bestrahlt. Bei den Frauen mit über 5000 RHD war bei der Entlassung der Lokalbefund 6mal gebessert. Nach einem Jahr waren noch 10 (59%) am Leben. 5 Frauen konnten geheilt werden. Bei den Frauen mit mittlerer Bestrahlungsdosis war 5mal der Lokalbefund bei der Entlassung gebessert; nach 1 Jahr lebten noch 7 (46,5 %); 5 Frauen konnten geheilt werden. Während der Primärbehandlung starb eine Frau. Bei den Frauen mit vorzeitig abgebrochener Bestrahlung bestand in keinem Fall ein gebesserter Lokalbefund. 3 Frauen starben schon während der Behandlung. Nach einem Jahr lebte keine Frau mehr.

Bei 15 Patientinnen bestand ein Teil der Bestrahlung aus einer intravaginalen Kleinraumbestrahlung von 2400 R in 5 cm Tiefe. Nach 1 Jahr lebten noch 9 (60 %) Frauen. 5 (33 %) erreichten sogar eine Oberlebenszeit von 5 Jahren und mehr.

---

[1] Bei einer Frau wurden statt Radium Co^{60}-Perlen appliziert. Bei einer anderen Frau applizierte man 1mal Radium und 2mal 40 Co^{60}-Perlen für 8 Stunden.

II. Strahlentherapie und Zytostatika

3 Frauen erhielten Endoxan in einer Dosis von 50 - 200 mg/die länger als 4 Wochen. Eine Patientin mit über 5000 RHD starb während der Primärbehandlung nach 5 Monaten. Eine zweite Patientin mit abgebrochener Bestrahlung starb nach 4 Monaten. Bei der dritten Frau mit einer Bestrahlungsdosis von 2800 R^{HD} fand sich ein gebesserter Lokalzustand. Sie lebte 7 Monate.

Die intraarterielle Zytostatikatherapie führte man neben der Bestrahlung in dieser Gruppe 1mal durch. Diese Frau ist zusammen mit den Fällen gleicher Behandlung aufgeführt.

III. Operative Therapie

Bei einer Frau mit einem großen Uterustumor führte man eine Radikaloperation, links erweitert, durch. Dazu kam eine Bestrahlungsdosis von 4600 RHD und Endoxan. Die Frau starb nach 7 Monaten.

c) Fernmetastasen (einschließlich Lymphknotenmetastasen außerhalb des kleinen Beckens)

Bei 45 Frauen fanden sich Fernmetastasen. 18 sind auch bei den anderen Lokalisationsgruppen genannt. 5 Patientinnen konnten nicht mehr behandelt werden, da sie kurz nach Klinikaufnahme verstarben.

I. Reine Strahlentherapie einschließlich Radium

Eine reine Strahlentherapie, die natürlich nur sinnvoll ist, wenn auch Metastasen bestrahlt werden, kam bei 26 Patientinnen zur Anwendung. Die Bestrahlung von Metastasen fand jedoch nur 3mal statt. 13 Patientinnen erhielten mit der konventionellen Bestrahlung (Stehfeld, Pendel-Konvergenz) eine Herddosis von 5000 R und mehr, bezogen auf die Beckenwand. 6 Patientinnen wurden nur mit 3000 - 5000 R bestrahlt, bei 7 Frauen kam es vor Erreichen von 3000 R zum vorzeitigen Abbruch der Bestrahlung. Von den Frauen, bei denen nur das kleine Becken ausreichend bestrahlt wurde, lebte-n nach einem Jahr noch drei (alle mit Lymphknotenmetastasen). Bei einer Dosis zwischen 3000-5000 RHD waren es zwei (Lymphknotenmetastase, Beckenknochenmetastase). 5 Jahre überlebte keine Patientin.

Eine intravaginale Bestrahlung bekamen 7 Frauen. Nach einem Jahr lebten noch 3. Dreimal wurden Lymphknotenmetastasen bestrahlt: 400 RED auf einen Halslymphknoten (die Frau starb während der Behandlung); 2000 ROD auf 2 Leistenfelder (diese Frau lebte 12 Monate) und 1200 ROD auf das rechte und linke Leistenfeld (die Patientin starb nach 3 Monaten noch während der Primärbehandlung).

Bei einer Frau war Kobalt intravaginal mit einer Ob-erflächendosis von 2600 R angewandt worden. Dazu kam konventionelle Bestrahlung. Die Frau starb nach 12 Monaten.

In einem Fall exstirpierte man eine solitäre Halslymphknotenmetastase, in einem anderen Fall wurden die Lymphknoten des Saphenagebietes operativ entfernt. Eine weitere spezifische Behandlung der Metastasen erfolgte nicht.

Der Lokalbefund im kleinen Becken war nach voller Bestrahlung 3mal gebessert. 5 Frauen sind während der Behandlung verstorben.

II. Strahlentherapie und Zytostatika

13 Frauen erhielten diese Therapieform.

Eine Patientin mit Halslymphknotenmetastasen bekam außer einer lokalen Bestrahlung der Parametrien von 4200 RHD 17 Tage lang 150 mg/die Endoxan. Sie starb innerhalb von 2 Monaten.

Länger als 4 Wochen verordnete man Endoxan bei 4 Frauen (im allgemeinen 100 - 150 mg/die). 2 Frauen wurden ausreichend bestrahlt. Bei einer bestrahlte man eine Supraclavicular-Lymphknotenmetastase von vorn und hinten mit je 2250 ROD. Bei der Entlassung bestand Wohlbefinden und ein gebesserter Lokalbefund, der allerdings nicht unbedingt dem Zytostatikum zuzuschreiben ist, da dieses während des Klinikaufenthalts nur noch kurz zur Anwendung kam. Die Frau lebte 8 Monate. Die andere ausreichend bestrahlte Frau wurde mit Wohlbefinden und indifferentem Lokalzustand entlassen. Sie lebte 5 Monate. Eine Patientin mit mittlerer (3000-5000 RHD) Herddosis wurde außerdem mit schnellen Elektronen (1800 RHD) auf ein Leistenfeld bestrahlt. Endoxan hatte sie außer p.os noch 3 Tage 100 mg i.v. und 2 Tage 500 mg i.v. bekommen. Sie starb im Laufe der Primärbehandlung. Eine Patien-

tin mit Knochenmetastasen und weniger als 3000 RHD wurde mit Wohlbefinden, aber ungebessertem Lokalbefund, entlassen; sie starb nach 4 Monaten.

Eine Frau mit Lymphknotenmetastasen hatte auf den Primärtumor Wobe mugos-Salbe bekommen. Sie ist in der Gruppe mit Blasenbefall aufgeführt.

Die intraarterielle Trenimontherapie wandte man bei 4 Frauen an. Sie sind mit den Fällen anderer Lokalisation zusammengefaßt.

d) Hohe und mittlere Bestrahlungsdosis

Inwiefern Unterschiede zwischen Patientinnen mit hoher Bestrahlungsdosis und niederer Bestrahlungsdosis bestehen, zeigen Abbildung 8 und Tabelle 18. Lediglich in den ersten Monaten sind die Überlebenschancen der voll bestrahlten Frauen etwas günstiger. Nach 6 Monaten leben noch 78,5 % im Gegensatz zu 53 %. Nach 18 Monaten haben sich die Aussichten auf Heilung angeglichen.

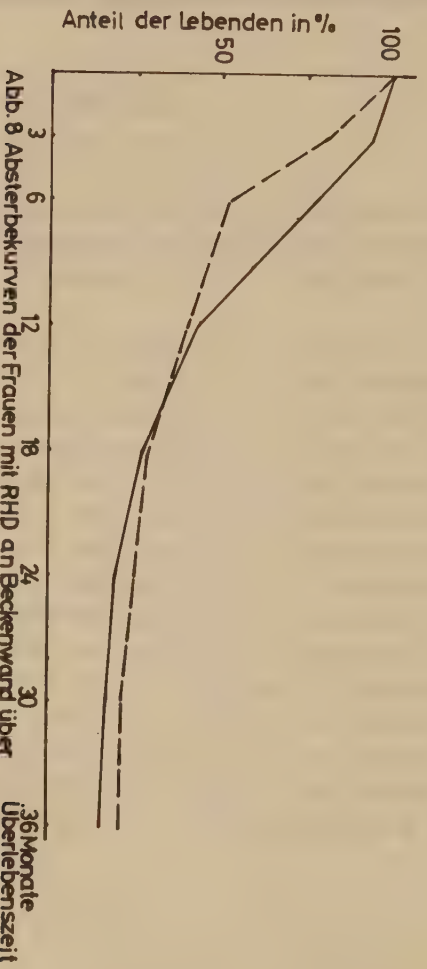

Abb. 8 Absterbekurven der Frauen mit RHD an Beckenwand über 5000 R (n=79) —— und zwischen 3000-5000 R (n=34) – – –

e) Die intraarterielle Zytostatikatherapie

Mit der intraarteriellen Zytostatikatherapie versuchte man 11 Frauen des Stadium IV zu heilen. Bei drei Patientinnen bestand lediglich eine Ausbreitung des Carcinoms im kleinen Becken. 7 hatten zusätzlich Lymphknotenmetastasen (Leiste, unteres Abdomen, paraaortal Lymphknoten). Bei einer Frau erstreckte sich das Carcinom über die Linea terminalis.

Bei uns wurde im Stadium IV nur Trenimon verwandt. Die angestrebte Dosis von 7 - 8 mg konnte nur in 3 Fällen gegeben werden. Sie wurde mittels einer Infusionsmaschine mit Liquemin-zusatz in 14 Tagen infundiert. Für die Zufuhr des Katheters diente 5mal die A.femoralis profunda, 2mal die A.iliaca interna, 2mal die A.femoralis, 1mal die A.circumflexa femoris und 1mal die A.hypogastrica. Der Weg über die A.femoralis profunda hat sich als am einfachsten und komplikationslosesten gezeigt, dies galt auch für Rezidive und ausgedehntes Stadium III (PFLEIDERER 1967, SPECHTER 1967).

Außer der intraarteriellen Zytostatikatherapie sind 7 Patientinnen noch bestrahlt worden, 1mal wurden Gold-seeds implantiert; 2 Patientinnen bekamen nach der Infusion noch Proresid per os.

Der Lokalbefund war nach der Infusion 4mal gebessert. Drei Patientinnen verstarben während des stationären Aufenthaltes. Nur 2 Patientinnen lebten länger als ein Jahr. Eine Patientin, bei der der Tumor über die Linea terminalis reichte, konnte geheilt werden. Ober sie wird noch berichtet.

f) Reine Zytostatikatherapie

Ausschließlich zytostatisch wurden nur 2 Frauen behandelt. Bei ihnen war wegen des sehr schlechten Allgemeinzustandes eine Bestrahlung nicht möglich. Eine Patientin mit einer Blasen-rectumscheidenfistel erhielt 200 mg Endoxan i.v. 22 Tage lang, dann 100 mg/die per os; sie lebte nur zwei Monate. Die andere Frau mit einer Uterus-Sigmafistel bekam die gleiche Dosis Endoxan für nur 10 Tage. Sie starb im Verlauf der Primärbehandlung an Peritonitis und Kreislaufversagen. Eine reine Zytostatika-Therapie als Grundbehandlung wurde nicht durchgeführt.

g) Oberlebenszeit mit und ohne Zytostatika

Vergleicht man die Oberlebenszeit der insgesamt 28 Fälle, die in irgendeiner Form mit Zytostatika behandelt wurden, mit in Ausbreitung, Bestrahlungsdosis und Alter entsprechenden Fällen ohne Zytostika, so findet man in der nur bestrahlten Gruppe einen günstigeren Verlauf der Absterbekurve. Die durchschnittliche Oberlebenszeit ist ohne Berücksichtigung der 2 geheilten Frauen aus der Zytostatikagruppe und ohne einer geheilten sowie ohne der Frau mit der zweitlängsten Oberlebenszeit aus der nur bestrahlten Gruppe, in der ersten Gruppe 5,5 Monate, in der letzteren 7 Monate (Abbildung 9).

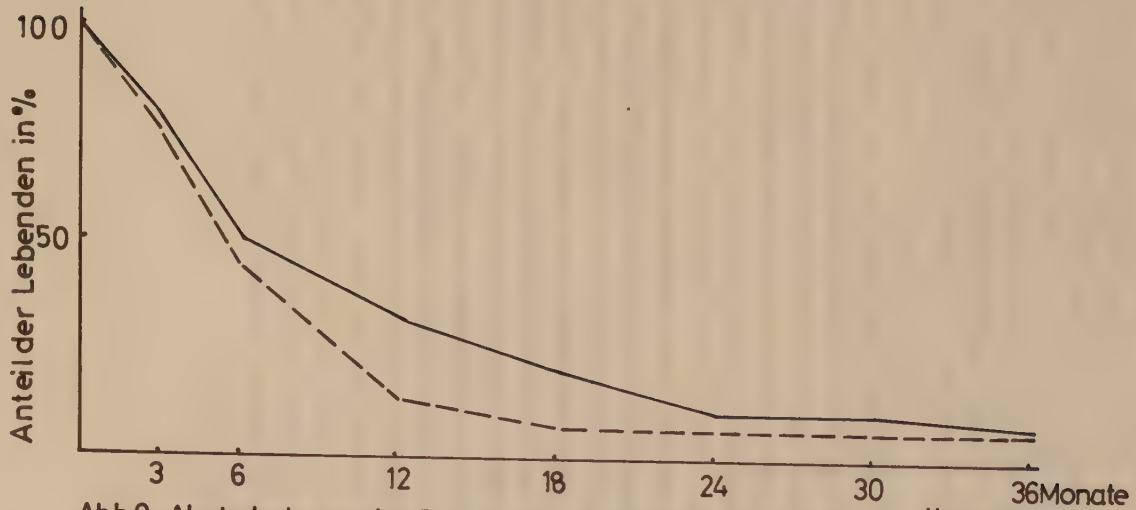

Abb.9 Absterbekurve der Frauen mit Zytostatika (n=28) — — — Überlebenszeit

Absterbekurve entsprechender Frauen ohne Zytostatika (n=28) ——

h) Allgemeinmaßnahmen

Bei der Unmöglichkeit, das Carcinomgewebe medikamentös entscheidend zu vernichten und aufgrund der Vorstellung, daß der Tumor an den Abwehrkräften der Patientin zehrt, diesen aber in der Oberwindung der Krankheit eine entscheidende Rolle beigemessen wird, sind auf dem Gebiet der Allgemeinmaßnahmen verschiedene Untersuchungen unternommen worden, den Körper in diesem Kampf wirkungsvoll zu unterstützen.

Mesenchymaktivierende Substanzen

Bei insgesamt 23 Patientinnen mit dieser Zusatztherapie war der Tumor 12mal auf das kleine Becken bzw. Vulva beschränkt, bei 7 ragte er über die Linea terminalis, bei 3 Frauen bestanden Fernmetastasen und eine Frau hatte Fernmetastasen und einen über die Linea terminalis reichenden Tumor. 7 Frauen bekamen Plenosol fraktioniert in einer Gesamtdosis von 50 - 3000 NKE. 16 Frauen erhielten AF_2. Bei diesem Mittel führte man Kuren durch, indem man 1 ccm/die i.m. eine Woche lang injizierte. Begonnen w-urde mit einer kleinen Dosis und langsam auf 1 ccm/die gesteigert. Bei Bedarf wiederholte man die Kur und ließ sie durch den Hausarzt weiterführen. Der Einfluß auf das subjektive Wohlbefinden und auf den Allgemeinzustand war zufriedenstellend. Nebenwirkungen traten nicht auf. Die Absterbekurve (Abbildung 10) in dieser Gruppe ist in den ersten 10 Monaten flacher als in irgendeiner anderen Therapiegruppe. Nach 1 Jahr lebten noch 13 (56,5 %) Frauen. Dann folgte allerdings ein steiler Abfall. Zwei Frauen lebten länger als 5 Jahre.

Hormontherapie

Bei 17 Patientinnen bestand die Zusatztherapie in der Gabe von männlichen Sexualhormonen in einer Dosis von 50 - 250 mg/Woche als Testoviron (15 Frauen) oder als Perandrenimplantation alle 10 Tage 100 mg (2 Frauen). 5 Frauen nahmen Schilddrüsenhormon in Form des Thybon forte 200 γ /die ein. Ein günstiger Einfluß auf den Allgemeinzustand ließ sich nicht sicher nachweisen, ebensowenig wurde ein sicherer Einfluß auf das Tumorwachstum beobachtet, wenngleich auch die Absterbekurve der Frauen mit Androgenen einen geringgradig günstigeren Verlauf zeigt wie die der Frauen ohne Androgene (Abbildung 10). Nach einem Jahr lebten noch 8 (47 %) aller mit Testoviron behandelten Frauen. 5 Jahre überlebt hat eine Frau (mit Ausbreitung im kleinen Becken).

Wegen der oft erheblich entzündlichen Komponente des nekrotischen Gewebes und wegen der durch die geschwächte Abwehrlage erhöhten Infektionsgefahr ist eine antibiotische Therapie in sehr vielen Fällen angezeigt. Dazu kommen in zunehmendem Umfang wegen Anämie, Eiweißmangel, Blutverlust bei Operationen und Blutungen als Tumorkomplikationen, Bluttransfusionen (von durchschnittlich 38 ml im Zeitraum 1947 - 1951 auf 1695 ml im Zeitraum 1962 - 1966; Abbildung 11) und wenn nötig Maßnahmen zur Schmerzbekämpfung.

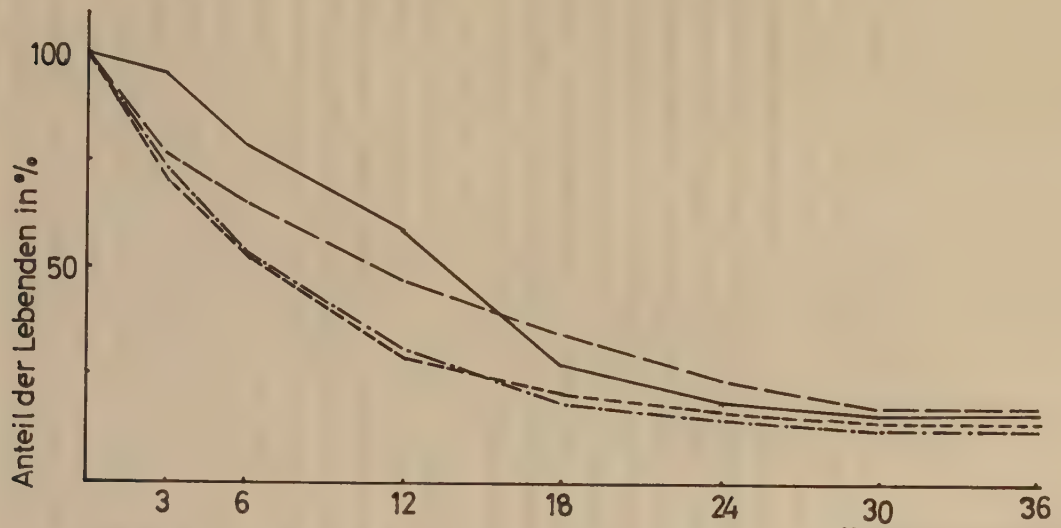

Abb.10 Absterbekurve mit Plenosol od AF_2 ——
Absterbekurve ohne Plenosol od AF_2 - - -
Absterbekurve mit Testoviron — —
Absterbekurve ohne Testoviron —·—·

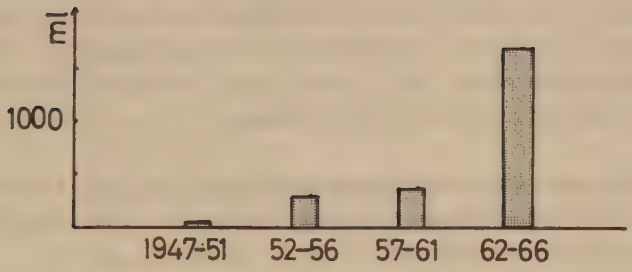

Abb.11 Menge des transfund. Blutes in ml pro Patientin im betr. Zeitabschnitt

9. Todesursachen

Von den 134 vor Erreichung der Fünfjahresgrenze verstorbenen Frauen starben 86 außerhalb der Klinik, 48 während der Behandlung in einer Tübinger Klinik. Die Mitteilung über die Todesursache war bei den auswärts Verstorbenen zum großen Teil ungenau (Tabelle 20). Sicher nicht an Carcinom verstorben ist eine Frau. Sie litt an Depressionen und beging Suicid nach einer Oberlebenszeit von 44 Monaten. Bei einer Nachuntersuchung, die 1 Jahr zuvor durchgeführt wurde, war kein Rezidiv festgestellt worden.

Die Angabe über die Todesursache ist bei den Frauen, die während der Behandlung in einer Tübinger Klinik starben, differenzierter (Tabelle 21).

Bei 28 Verstorbenen war eine Obduktion möglich. Fernmetastasen (Tabelle 22) fanden sich in 17 Fällen (60,5 %) im Gegensatz zu 45 (29 %) Fällen mit Fernmetastasen zu Beginn der Primärbehandlung. Vier Frauen, die nach einer intraarteriellen Trenimontherapie verstarben und bei denen eine Obduktion möglich war, hatten in jedem Fall Fernmetastasen. Die kleine Zahl erlaubt jedoch keine weiteren Schlüsse.

Tabelle 20 Todesursache auswärts

Todesursache	Anzahl
Carcinom mit Kreislaufversagen	49
allgemeine Metastasierung	18
Kachexie	10
Urämie	4
Leberkoma	2
Ileus	1
Bronchopneumonie und Peritonitis	1
carcinomatöse Peritonitis	1

Tabelle 21 Todesursache in einer Tübinger Klinik

Todesursache	Anzahl
Carcinom mit Kreislaufversagen	17
Urämie	10
Peritonitis	4
Myocardschaden mit Herzversagen	5
Lungenembolie	5
Blasenblutung	2
Ileus, Verblutung aus Vena femoralis, Koma hepaticum, Herzstillstand in tabula, Nierenembolie mit Bronchopneumonie je	1

Tabelle 22 Verteilung der Metastasen bei der Obduktion von 28 Frauen

Lokalisation der Metastasen	Häufigkeit
Lymphknotenmetastasen außerhalb des kleinen Beckens	12 (43 %)
Lebermetastasen	5 (18 %)
Ovar	4 (14 %)
Douglas	4 (14 %)
Lunge	3 (11 %)
Blaseninfiltration	4 (14 %)
Blasenscheidenfistel	3 (11 %)
Pleurametastasen	2 (7 %)
Rectovaginalfistel	2 (7 %)
Ileosigmoidfistel	1
Sigmascheidenfistel	1
Dünndarm-Blasenscheidenfistel	1
Uterusrectumfistel	1
Dünndarm	1
Lymphangiosis carc. der Lunge	1
Milz	1
Einwachsen in Vena femoralis	1
Wirbel	1
Sternum	1
Schilddrüse	1

Kasuistik von 18 Patientinnen mit 5-Jahresüberlebenszeit

1. K.G., 53 Jahre, Aufnahme 1949
   Befund: Ausgedehnte Tumormassen im kleinen Becken, die über die Linea terminalis reichten.
   Therapie: 3mal Radium fraktioniert, dazu konventionelle Stehfeldbestrahlung auf das kleine Becken mit ca. 2000 RHD im kleinen Becken. Die Patientin lebt nach 16 Jahren.

2. C.E., 60 Jahre, Aufnahme 1949
   Befund: Der Tumor hatte bei der Aufnahme die Blase infiltriert(gesichert nur durch Cystoskopie ohne PE). Als Nebenbefund bestand ein Diabetes mit Hypertonie und Anämie.
   Therapie: 3mal Radium fraktioniert, dazu konventionelle Stehfeldbestrahlung auf das kleine Becken mit ca. 2000 RHD im kleinen Becken. Nach 9 Jahren starb die Patientin an Apoplexie.

3. M.K., 44 Jahre, Aufnahme 1949
   Befund: ausgedehnte Tumormassen im kleinen Becken und über die Symphyse hinaus.
   Therapie: 3mal Radium fraktioniert und konventionelle Stehfeldbestrahlung auf das kleine Becken mit ca. 1800 RHD im kleinen Becken. Die Patientin lebt nach 18 Jahren.

4. S.M., 69 Jahre, Aufnahme 1949
   Befund: Ausgedehnter cystischer Tumor der Portio und Beckenwandmetastase.
   Therapie: 3mal Radium fraktioniert, dazu konventionelle Stehfeldbestrahlung mit 2000 RHD im kleinen Becken. 2maliges Ablassen einer Pyometra; die Frau starb nach 7 1/2 Jahren an Herzversagen.

5. W.J., 52 Jahre, Aufnahme 1950

Befund: Ausgedehnte Tumormassen im kleinen Becken, cystoskopisch Blaseninfiltration (keine Probeexcision)

Therapie: 4mal Radium fraktioniert, dazu 2000 RHD im kleinen Becken mittels konventioneller Bestrahlung, 3mal 100 mg Testoviron und insgesamt 3000 NKE Plenosol in 9 Fraktionen. Die Patientin lebt nach 16 Jahren.

6. S.B., 63 Jahre, Aufnahme 1950

Befund: Ausgedehnte Tumormassen im kleinen Becken und über die Symphyse hinaus; Herzinsuffizienz.

Therapie: 3mal Radium fraktioniert mit konventioneller Stehfeldbestrahlung von 1800 RHD im kleinen Becken; Entleerung einer Pyometra. Nach 9 1/2 Jahren verstarb die Frau an "Altersschwäche".

7. K.J., 33 Jahre, Aufnahme 1951

Befund: Ausgedehnte Tumormassen im kleinen Becken, die über die Symphyse hinausreichten.

Therapie: 2mal Radium i.cerv. und i.ut., dazu mit konventioneller Stehfeldbestrahlung 1300 RHD im kleinen Bekken und mit dem i.vag. Körperhöhlenrohr 2400 RHD in 5 cm Tiefe beiderseits. Die Patientin bekam noch 800 NKE in drei Fraktionen und als Verordnung 200 NKE/Woche. Nach zwei Jahren trat eine Ureterscheidenfistel auf. Histologisch war kein Rezidiv nachweisbar. Die Patientin starb nach 11 1/2 Jahren an parapharyngealem Abszeß mit akutem Herzstillstand.

8. K.M., 63 Jahre, Aufnahme 1951

Befund: Ausgedehnte Tumormassen im kleinen Becken und über die Symphyse hinaus.

Therapie: 3mal Radium je ca. 2500 mgeh., dazu konventionelle Stehfeldbestrahlung von 1400 RHD im kleinen Becken. Es wurde nach 8 Monaten nochmals von 2 L/2 R und zwei Seitenfelder mit je 600 ROD bestrahlt und Plenosol verordnet. Nach 1 1/2 Jahren traten Spontan-

frakturen rechts wegen röntgenologisch nachgewiesener Metastasen im Schenkelhals und Femur auf. Die Metastase wurde mit 3200 RED bestrahlt, dazu kam Testosteron und AF_2. Die Frau starb nach 7 1/2 Jahren an Carcinom mit Metastasen.

9. Sch.M.,54 Jahre, Aufnahme 1951

Befund: Ausgedehnter Tumor mit Befall des Urethralwulstes.

Therapie: 2mal Radium fraktioniert, dazu mit konventionellem Stehfeld 1400 RHD im kleinen Becken und 2400 RHD im 5 cm Tiefe beiderseits mit dem i.vag. Körperhöhlenrohr. Lebt nach 17 Jahren.

10. W.Ch.,56 Jahre, Aufnahme 1951

Befund: Großer Tumor über die Linea terminalis hinausragend.

Therapie: 3mal Radium fraktioniert, dazu mit dem Stehfeld 1400 RHD im kleinen Becken und 2400 RHD in 5 cm Tiefe beiderseits mit dem i.vag. Körperhöhlenrohr. Lebt nach 16 1/2 Jahren.

11. W.M., 54 Jahre, Aufnahme 1951

Befund: Ausgedehnter Tumor bis zum Introitus vaginae.

Therapie: 3mal Radium fraktioniert, dazu 1400 RHD im kleinen Becken mit Stehfeldbestrahlung und 2400 RHD in 5 cm Tiefe beiderseits mit dem Körperhöhlenrohr. Nach 5 Jahren mußte die linke Niere wegen Pyelitis entfernt werden. Die Patientin lebt über 16 Jahre.

12. M.R., 54 Jahre, Aufnahme 1954

Befund: Ausgedehntes Portiocarcinom mit Vulvabeteiligung.

Therapie: 3mal Radium fraktioniert und mit Stehfeldbestrahlung 1400 RHD im kleinen Becken. Die Patientin lebt über 14 Jahre.

13. O.M., 40 Jahre, Aufnahme 1954

Befund: Neugeborenenkopfgroßer Tumor der Cervix und des Uterus, Blaseninfiltration makroskopisch sicher, aber ohne PE. Als Nebenbefund ausgeprägte Anämie.

Therapie: 3mal Radium fraktioniert (i.vag. und i.ut.), dazu konventionelle Stehfeldbestrahlung mit ca. 1250 RHD, sowie 2400 RHD mit dem Körperhöhlenrohr auf beide Parametrien. Die Patientin lebt nach 13 Jahren.

14. E.M., 61 Jahre, Aufnahme 1955

Befund: Großer Tumor über die Grenzen des kleinen Beckens reichend.

Therapie: 2mal Radium fraktioniert, dazu ca. 1300 RHD in 10 cm Tiefe mit konventioneller Stehfeldbestrahlung und 2400 RHD auf beide Parametrien mit dem Körperhöhlenrohr. Nach 17 Monaten wurde ein histologisch gesicherter Einbruch in die Blase mit Siebfeldbestrahlung von 4500 RHD/Par. und Co^{60}-Perlen in die Blase behandelt. Dazu kam AF_2, 1 ccm/Woche. Die Frau lebt 12 Jahre.

15. M.M., 68 Jahre, Aufnahme 1957

Befund: Befallen sind Portio und beide Parametrien. Es besteht eine Blasenscheidenfistel. 10 Tage voraus geht eine Exstirpation des linken Ovars und der linken Tube wegen einer eitrigen Salpingitis. Im i.v. Pyelogramm ergibt sich eine verzögerte Ausscheidung beiderseits.

Therapie: 3mal Radium von je ca. 2000 mgeh. Konventionelle Stehfeldbestrahlungsdosen mit Siebfeldtechnik, Seitenfeldern und Vulvadammfeldern, ca. 4000 RHD im kleinen Becken. Lebt über 10 1/2 Jahre.

16. S.S., 73 Jahre, Aufnahme 1958

Befund: Blaseneinbruch histologisch gesichert.

Therapie: 3mal Radium von je 1500 mgeh. und Pendelkonvergenzbestrahlung mit 4000 RHD/Par. In der Blase 10 Co^{60}-Perlen für 10 Stunden. AF_2-Kur nach der Entlassung für weitere 6 Monate gegeben. Die Patientin lebt nach 10 Jahren.

17. H.A., 60 Jahre, Aufnahme 1963

Befund: Ganzes kleines Becken von Tumormassen ausgefüllt und über die Symphyse hinausreichende Infiltration. Aufnahme mit Fieber und peritonitischen Erscheinungen.

Therapie: Entzündungsbestrahlung von 2 L/2 R mit je 300 ROD, danach Anlegen eines Quercolonkunstafters und Einführung eines PVC-Katheters in die A.iliaca rechts zur intraarteriellen Infusion mit Trenimon. Es kommt zu anhaltenden Sickerblutungen. Am folgenden Tag muß revidiert werden. Die Sickerblutung wird endgültig gestoppt. Der Katheter wird nach 14 Tagen gezogen, nachdem 1,7 mg Trenimon infundiert wurden. Anschließend konventionelle Stehfeldbestrahlung + Seitenfelder + Vulva-Dammfelder, insgesamt ca. 2500 RHD in Beckenmitte. Zuletzt 1200 mgeh Radium i.ut. und i.vag. Während der Behandlung trat eine Cystitis auf. Nach der Entlassung AF_2. Die Patientin lebt jetzt 6 Jahre.

18. B.V., 70 Jahre, Aufnahme 1964

Befund: Portiotumor, Urethrabefall (hist. Plattenepithel Ca.)

Therapie: 3mal Radium zu je 2000 mgeh und konventionelle Pendelkonvergenzbestrahlung, 3450 RHD/Par. Auf die Urethrametastase mit dem Betatron 4600 RED, es muß eine Pyometra abgelassen werden. Nach der Entlassung Proresid 2 - 5 x 1 Tablette/die. Die Patientin lebt jetzt 5 1/2 Jahre.

D) DISKUSSION

Eine entscheidende Voraussetzung für die Brauchbarkeit von Therapievergleichen ist die einheitliche Stadieneinteilung, dies ist aber auch einer der schwierigsten Punkte bei diesen Untersuchungen. So ist es denkbar, daß bei einer großzügigen Diagnosestellung Stad. IV, hier eine scheinbar bessere Heilungsquote (zusammen mit einem höheren Anteil des Stadium IV) erzielt wird. Hierfür ist auch die Tabelle 1 ein Hinweis. Die Häufigkeit von 4,9 % Stadium IV an unserer Klinik liegt unter dem Durchschnitt aller Kliniken (5,5 %), schwankt jedoch in den einzelnen Jahren erheblich. Besonders problematisch ist die Einordnung sehr großer Tumoren, die eventuell die Linea terminalis überschreiten. In unserem Krankengut ist die Einordnung dieser großen Collum Tumoren als Stadium IV besonders in den Jahren häufig, in denen auch der Anteil der Fälle Stad. IV an der Gesamtzahl der Collum Carcinome besonders hoch ist, nämlich in 37 % der Fälle (1947 - 1956). Das Stadium IV ging im selben Zeitraum von 6,8 % auf 3,6 % zurück. Besonders problematisch ist auch der Einbruch des Tumors in die Blase. Er unterliegt ohne Probeexcision in Grenzfällen (bullöses Ödem oder Tumoreinbruch) in großem Maße subjektiver Beurteilung.

Auch in den Literaturangaben über Therapieerfolge beim Collum Ca. IV unterbleiben meist genaue Angaben über Tumorausbreitung und Sicherung der Diagnose. Häufig wird nur ein "ausgedehnter" Tumor genannt, wobei es unklar ist, wieviele noch zum Stadium III und wieviele zum Stadium IV gehören. Diese genauen Angaben beim Vergleich der Therapieerfolge sind aber unbedingt nötig, auch im Hinblick darauf, daß das Stadium IV so uneinheitlich ist, und die unterschiedlichste Ausbreitung umfaßt.

Man könnte erwarten, daß die Verschleppung bis zur Klinikbehandlung beim Stadium IV besonders ausgeprägt ist. Dies trifft im wesentlichen jedoch nur für die Verschleppung von seiten der Patientinnen zu (nach dem χ^2-Test eine Wahrscheinlichkeit von 97,5 %); bei der Verschleppung durch den Arzt war der Unterschied gegenüber dem Stadium I - III nur gering (Wahrscheinlichkeit für Unterschied von 83 %). Der Umstand, daß 27,5 % der Frauen länger als 3 Monate bis zur carcinomspezifischen Behandlung in ärztlicher Betreuung waren, ist recht bedenklich. Interessant ist ferner, daß die Symptomdauer in der Gruppe mit Fernmetastasen am kürzesten war (4,5 Monate) und bei Rectumbeteiligung am längsten (11,5 Monate). Dies könnte in einer besonders schnellen Metastasierung mit einem langsamen Wachstum des Primärtumors begründet sein. Ihr Auftreten kann also kaum einer Verzögerung in der Behandlung angelastet werden. Genau so schwierig ist die Deutung der langen Symptomdauer bei Rectumbefall. Dies könnte darauf hindeuten, daß diese Tumoren besonders langsam wachsen und nur geringfügige Symptome, die zuerst nicht beachtet werden, verursachen. Andererseits wäre es aber auch möglich, daß erst eine lange Krankheitsdauer zu einem Befall auch des Rectums führt.

Außer der Verschiebung der Alterskurve um 10 Jahre nach oben und dem Auftreten eines zweiten Gipfels hebt sich das Stadium IV von den Stadien I - III und der Auffassung, daß Frauen mit ausgeprägtem Sexualleben eher an Collum Ca. erkranken, durch einen hohen Anteil der Nulliparae und der ledigen Frauen ab. Dies könnte eine Ursache darin haben, daß diese Frauen weniger auf Symptome des Genitale achten und sich scheuen, sich untersuchen zu lassen.

Wegen der unterschiedlichen Therapieerfolge ist es nötig, bei Vergleichen das Stadium IV hinsichtlich der Lokalisation weiter aufzuschlüsseln. Das günstigste Therapieergebnis finden wir in der Gruppe mit über die Linea terminalis reichendem Tumor. Diese Gruppe ist aber hinsichtlich der Stadieneinteilung besonders

problematisch. Bei Blasenbefall und etwas seltener bei Vulvabefall bestand in Einzelfällen die Möglichkeit zur Heilung. Frauen mit Rectumbefall oder Fernmetastasen konnten in keinem Fall geheilt werden. Die Ergebnisse der 3-Jahresheilung in der Gruppe Blasenbeteiligung wie auch bei Rectumbeteiligung liegen mit 10,5 % und 11 % deutlich unter den Erfolgen von BRICKER (1967, 33 % bzw. 23 %). Bei der Betrachtung des Lokalerfolges schneidet die Hochvolttherapie mit 72 % (FRISCHKORN 1963) und 66 % (FRISCHBIER und LOHBECK 1967) gebesserten Fällen recht gut ab. Bei unseren Fällen war er in 27 % sicher gebessert und in 35 % indifferent. Ähnliches gilt für die 1- (75 %) und 2- (50 %)Jahresüberlebenszeit. Man darf aber nicht übersehen, daß gerade die Beurteilung, ob der Lokalbefund nach Bestrahlung gebessert ist, besonders subjektiv ist.

Bei der Prüfung, ob die Absterbekurve der Fälle mit histologisch gesichertem Stadium IV besonders steil verläuft, findet man, daß sie zwar ungünstiger ist als die Kurve aller Fälle, aber ähnlich verläuft wie bei den Fällen der Jahre 1962 - 1966, die einer besonders strengen Diagnosestellung unterzogen wurden.

Sucht man nach der besten Therapie, so müssen die Fälle wie schon betont in der Ausbreitung übereinstimmen. In der Gruppe mit Lokalisation im kleinen Becken war der Verlauf der Absterbekurve bei den hoch bestrahlten Frauen (mehr als 5000 R an der Beckenwand) nur in den ersten 18 Monaten günstiger, dann verläuft sie nahezu gleich wie in den Fällen mit 3000 - 5000 R an der Beckenwand. Der steilere Verlauf in den ersten Monaten könnte sich dadurch ergeben, daß durch einen schon primär schlechten Allgemeinzustand und frühzeitigen Tod eine volle Bestrahlung nicht möglich gewesen ist. Die Kurve der Frauen mit intravaginaler Bestrahlung verläuft in den ersten drei Jahren jedoch günstiger. Auch in der Gruppe mit über die Linea terminalis reichendem Tumor war die Dosis ab 3000 R an der Beckenwand ohne große Bedeutung. Hier zeigen auch die intravaginal bestrahlten Frauen auf längere Sicht

keinen abweichenden Kurvenverlauf. Betrachtet man alle Fälle mit einer Herddosis über 5000 R und zwischen 3000 bis 5000 R, so sind die Kurven nach 12 Monaten Oberlebenszeit wieder nahezu gleich. Eine hohe Herddosis bewirkt nicht ohne weiteres eine höhere Erfolgsquote. Die Tumorausbreitung ist von größerer Bedeutung.

Die intraarterielle Zytostatikatherapie mit Trenimon führt in einem Teil der Fälle ähnlich den Ergebnissen von JUNGHANS (1966) CAHILL (1961) u.a. zu einem zum Teil sehr beeindruckenden Rückgang des Primärtumors, sodaß sie als ein berechtigter Versuch angesehen werden kann. Häufig konnte die angestrebte Dosis nicht verabreicht werden; die Komplikationsrate ist hoch und der Erfolg ist nach einem Jahr mit 20 % lebenden Frauen nicht überzeugend, wenn sich auch mit größerer Erfahrung noch Verbesserungen erzielen lassen. Ähnlich enttäuschend fällt auch der Vergleich aller mit Zytostatika (Proresid, Endoxan, N-O-Lost, Trenimon) behandelten Frauen mit entsprechenden bestrahlten Frauen aus. Die nur bestrahlten Frauen haben im Zeitraum 1/2 - 2 Jahren den günstigeren Kurvenverlauf, dann gleichen sich die Kurven wieder an.

Diese schlechten Ergebnisse der spezifischen Behandlungsmethoden und der elende Zustand rechtfertigen eine intensive Anwendung von Allgemeinmaßnahmen, die den Heilungsprozeß fördern sollen. Der Kurvenverlauf, der mit mesenchymaktivierenden Substanzen (vor allem AF_2) behandelten Frauen war im Verhältnis zu den anderen Fällen in den ersten 15 Monaten sehr günstig. Sie verlief auch günstiger als die Kurve der mit Testoviron behandelten Frauen. Der Erfolg war jedoch nur kurzfristig. Nach einem Jahr fällt die Kurve steil ab. Mit Testoviron war der Kurvenverlauf kontinuierlicher; nach 2 1/2 Jahren war die Absterbekurve wieder völlig den Fällen ohne Hormonbehandlung angeglichen. Bei der Beurteilung dieser Kurven ist zu bedenken, daß häufig eine längere Oberlebenszeit bestand, bis diese Medikamente überhaupt zur Anwendung kamen.

Die Angaben über die Todesursachen lassen sich nur mit Vorbehalt auswerten, da sie recht unvollständig und ungenau sind. Urämie mit 20 % ist nach Tumorkachexie die häufigste Todesursache. Bei HELLER und KÄSER (1966) waren es sogar 31,5 % aller obduzierten und direkt an Collum Carcinomen verstorbenen Frauen. Lungenembolie und Peritonitis sind etwa gleich häufig. Das Auftreten der Metastasen stimmt weitgehend mit den Angaben von FISCHER (1965) bei 473 an Collum Carcinom gestorbenen und obduzierten Fällen überein. Lymphknoten. Douglas, Ovar, Lunge, Leber, Knochen, Pleura und Darm sind vor allem beteiligt. Haut, Schilddrüse, Magen, Gehirn, Milz sind äußerst selten betroffen.

E) ZUSAMMENFASSUNG

1. Diese Untersuchung stützt sich auf 152 Fälle des Stad.IV, die in den Jahren 1947 - 1966 in der UFK Tübingen behandelt wurden. Bei 32 % war die Blase, bei 6 % das Rectum, bei 23 % die Vulva befallen; Lymphknotenmetastasen wiesen 19 % auf, andere Fernmetastasen hatten 11 % und bei 28 % ragte der Tumor über die Linea terminalis (Summe über 100 % wegen Mehrfachlokalisation).

2. 8,5 % aller Carcinome waren differenziert, 14,5 % mittelreif und 48,5 % entdifferenziert. Das Adeno-Carcinom ist mit 4,5 % genauso häufig wie im Stadium I - III.

3. Die Alterskurve hat ihr Plateau zwischen 50 - 60 Jahren und liegt 10 Jahre höher als im Stadium I - III. Um das 70. Lebensjahr tritt ein zweiter Gipfel auf. Der Anteil der Nulliparae beträgt 21 %, der Anteil der ledigen Frauen 15 %.

4. Nur 7 % aller Frauen kamen innerhalb des ersten Monats seit Auftreten eines Symptoms in klinische Behandlung. Die Verschleppung durch die Patientin ist häufiger als im Stadium I - III (im χ^2-Test 98 % Wahrscheinlichkeit). Bei der Verschleppung durch den Arzt liegt ein Unterschied nur noch mit 83 % Wahrscheinlichkeit vor. Bei den Symptomen werden Schmerzen, Gewichtsabnahme, Erbrechen, Appetitlosigkeit häufiger, Kontaktblutungen seltener genannt. Am häufigsten sind Blutungsanomalien und Fluor. Die durchschnittliche Symptomdauer bis Klinikbehandlung war bei Fernmetastasen (4,5 Monate) am kürzesten, bei Rectumbeteiligung am längsten (11,5 Monate). Bei Blasenbeteiligung waren es durchschnittlich 7,5 Monate, bei Vulvabeteiligung 5 Monate, bei Ausbreitung über die Linea terminalis 5,5 Monate und bei Lymphknotenmetastasen 6 Monate.

5. Das Erkrankungsalter spielt in weiten Grenzen für die Heilung keine Rolle. Die beste Heilungsrate mit 26 % weist die problematische Gruppe mit über die Linea terminalis reichendem Tumor auf. Bei Blasenbeteiligung lag die 5-Jahresheilung bei 10,5 %, bei Vulvabefall bei 6 %. Bei Rectumbeteiligung, Fernmetastasen oder Lymphknotenmetastasen außerhalb des kleinen Beckens gelang keine Heilung.

6. Es ist unerheblich, ob die Beckenwand mit über 5000 RHD oder zwischen 3000 - 5000 RHD bestrahlt wurde. Nach 18 Monaten haben sich die Absterbekurven in beiden Gruppen angeglichen. Die intraarterielle Trenimontherapie ermöglicht zum Teil eine beträchtliche Besserung des Lokalbefundes. Komplikationen sind häufig. Nach einem Jahr lebten nur noch 20 % der Frauen. Die Zytostatikatherapie brachte keinen Erfolg. Die durchschnittliche Oberlebenszeit war beim Vergleich mit entsprechenden, nur bestrahlten Frauen geringer. Die Absterbekurve der mit mesenchymaktivierenden Substanzen behandelten Frauen zeigt zuerst den günstigsten Verlauf aller Therapiegruppen. Nach 15 Monaten fällt die Kurve aber steil ab. Mit Testoviron ist der Kurvenverlauf zuerst etwas ungünstiger, aber kontinuierlicher. Nach 2 Jahren haben sich die beiden Kurven wieder an diejenigen ohne Zusatztherapie angeglichen.

7. Urämie ist nach Tumorkachexie die häufigste Todesursache. Die Metastasen finden sich bei Obduktion vor allem in Lymphknoten, Lunge, Douglas, Ovar, Leber, Knochen, Pleura und Darm.

F) LITERATURVERZEICHNIS

1. W.M.ALLEN, A.J.SHERMAN, A.N.ARNESON — Further Results obtained in the Treatment of Cancer of the Cervix with Radiogold. A Progress Report.Amer.J.Obstetr .Gynec. 70, 786-790 (1955)

2. N.AROSIN, A.KRAUSS — Kollumkarzinom und Schwangerschaftsfrequenz Zbl.Gynäk.89,1050-1054 (1967)

3. B.ATHEN — Soziale Faktoren beim Genitalkarzinom der Frau, insbesondere beim Kollum- und Korpuskarzinom. Dissertation Tübingen 1967

4. J.R.BATEMAN, G.J.HAZEN, D.J.STOLINSKY — Advanced carcinoma of the cervix treated by intra-arterial methotrexate. Amer.J.Obstetr.Gynec.96, 181-187 (1966)

5. R.BAYER — Die Wirkung von oralen Gestagengaben auf ein Uteruskorpus-Ca und auf Lungenmetastasen nach Collum und Mamma Ca. Wien.med.Wschr.116, 831-835 (1966)

5. B.S.ten BERGE — Die Lokalanwendung von E39 bei malignen Tumoren Arch.Gynäk.193, 199-202 (1959)

6. P.BERGSJÖ — Progesterone and Progestational Compounds in the Treatment of advanced Endometrial Carcinoma. Acta endocrin 49, 412-426 (1965)

7. W.BICKENBACH — Hinweis auf Iscador auf der 32. Versammlung der deutschen Gesellschaft für Gynäkologie Arch.Gynäk.193, 240-241 (1959)

8. H.D.BIRKHOFF
F.J.CAPELLE
Postpartal aufgrund einer Knochenmetastase diagnostiziertes Kollumkarzinom Stadium IV und Fünfjahresheilung
Geburtsh.u.Frauenhk.28,1053-1057 (1968)

9. A.BOCKISCH
L.DIBBELT
Ergebnisse einer zusätzlichen Chemotherapie bei der Behandlung des Genital-Ca.
Arch.Gynäk.193, 204-207 (1959)

10. H.BRAITENBERG
A.KRUTOCHIAIL
Die intratumorale Anwendung zytostatischer Substanzen
Krebsarzt 18, 398-408 (1963)

11. J.P.BRASCH
Zum Einfluß von Höhe und Verteilung der eingestrahlten Dosis auf die Heilungsziffer von Karzinomen
Strahlentherapie 107, 197-233 (1958)

12. E.M.BRICKER
Die radikale Evisceration des Beckens für fortgeschrittene und rezidivierende Carcinome
Arch.Gynäk.204, 1 - 19 (1967)

13. A.BRUNSCHWIG
Complete Excision of Pelvic Viscera for Advanced Carcinoma
Cancer (Philadelphia) 1, 177-183 (1948)

14. A.BRUNSCHWIG
W.DANIEL
The surgical treatment of cancer of the Cervix Uteri
Amer.J.Obstetr.Gynec.75, 875-881 (1958)

15. dies.
The surgical treatment of cancer of the Cervix
Amer.J.Obstetr.Gynec.82, (1961), 60 - 63

16. D.BUTTENBERG
H.GUTENSOHN
Die Zunahme der Fünfjahresheilung durch die Antibiotikaprophylaxe bei der Radiumtherapie des Carcinoma colli uteri.
Geburtsh.u.Frauenk.24, 334-338 (1964)

17. D.BUTTENBERG
H.KUTTIG
Telekobaltbestrahlung beim Kollumkarzinom
Zbl.Gynäk.82, 1458-1464 (1960)

18. J.J.CAHILL
P.R.ZEIT
Intra-arterial infusions of pelvic tumors with amethopterin
Amer.J.Obstetr.Gynec.81, 970-977 (1961)

19. R.CERUTTI
G.C.MARSILETTI
D.De SALVIA
R.PASTINA
I linfonodi pelvici dopo isotopoterapia endolinfatica con ^{32}P
Attual.Ostet.Ginec.11,605--613
(1965)

20. D.CHASSAIGNE
D.SARRAZIN
Tendence actuelle de la radiotherapie dans le cancer du col utérus
Rev.frç.gynec.63, 175-179 (1968)

21. S.CHIAPPI
G.GALLI
L.LUCIANI
A.SEVERINI
F.TALAMAZZI
La radioterapia endolinfaticanel tratta-mento delle metastasi da carcinoma dell' utero. Considerazioni critiche su 126 patienti.
Minerva ginec.(Torino) 16, 487-494 (1964)

22. A.DETERING
Der Einfluß sozialer Faktoren auf die gynäkologischen Carcinome
Diss.Tübingen (1964)

23. R.G.DOUGLAS
W.J.SWEENEY
Exenteration operations in the treatment of advanced pelvic cancer
Amer.J.Obstetr.Gynec.73, 1169-1182 (1957)

24. Ch.FELLMER
K.E.FELLMER
Nachbehandlung bestrahlter Genitalcarcinome mit dem Viscum-album Präparat "Iscador"
Krebsarzt 21, 174-185 (1966)

25. H.FISCHER
Obduktionsbefunde beim Carcinoma colli uteri
Arch.Gynäk.188, 157-171 (1956)

26. G.FRANZ — in Therapie maligner Tumoren
1. Band, 556-646, Ferdinand Enke Verlag
Stuttgart (1966)

27. H.Cl.FRICK, N.ATCHOCEL, K.ADAMSONS, K.TAYLOR — The efficacy of chemotherapeutic agents in the management of dissiminated gynecologic cancer
Review of 206 cases
Amer.J.Obstetr.Gynec.94, 1112-1121 (1965)

28. G.FRIGGE — Das Adenocarcinom des Collum uteri.
Ausbreitung-Behandlung-Heilung
Dissertation Tübingen (1969)

29. H.J.FRISCHBIER, H.U.LOHBECK — Erste Erfahrungen mit der perkutanen Megavolttherapie des Kollum Karzinoms unter Verzicht auf Radium.
Strahlentherapie SB 66, 43-47 (1967)

30. H.J.FRISCHBIER, G.MÜHLE — Möglichkeiten zur Telekobalttherapie des lumbalen Lymphsystems
Strahlentherapie 132, 487-496 (1967)

31. FRISCHKORN, R. — Die ausschließliche Perkutanbestrahlung des Kollumkarzinoms mit Telekobalt
Zbl.Gynäk.85, 639-647 (1963)

32. G.GAUSAU, J.HAMMERSTEIN — Zur Klinik und Wirkungsweise der Prednisolon-Therapie bei fortgeschrittenem Genital-Ca.
Arch.Gynäk.193, 217-222 (1959)

33. F.GAUWERKY, J.OBRANOVIC — Probleme der radiologischen Behandlung des Uteruskarzinoms
Strahlentherapie SB 66, 16-30 (1967)

34. G.GILLY, L.GILLY, F.A.SUDENDEY — Lungen- und Knochenmetastasen bei malignen Uterustumoren
Geburtsh.u.Frauenhk.29,505-518 (1969)

35. A.F.GOLDFARB
M.STONE
A total care program for advanced pelvic malignancy
Amer.J.Obstetr.Gynec.77, 206-213 (1959)

36. O.HAMMER
K.HAMBSCH
Zur biologischen Therapie inoperabler Karzinome
Hippokrates 30, 489-495 (1959)

37. S.HELLER
H.GRAF
Nebenwirkung der intraarteriellen Treninom-Dauerinfusion bei ausgedehnten Collum Ca's
Geburtsh.u.Frauenhk.25, 1138-1141 (1965)

38. U.K.HENSCHKE
B.S.HILARIS
Die Zukunft der Strahlentherapie in der Behandlung des Collum Ca.
Arch.Gynäk.202,289-304 (1965)

39. E.HOCHULI
Zur Problematik der Evisceration des Beckens
Geburtsh.u.Frauenhk.26,1235-1243 (1966)

40. C.P.HODGKINSON
C.R.BOYCE
Prolonged intra-arterial therapy for advanced pelvic malignancy
Cancer (Philad.)18,1536-1543 (1965)

41. F.HOFF
Hormonale Zusatzbehandlung beim Portiocarcinom
Geburtsh.u.Frauenhk.26,810-813 (1966)

42. D.HOFMANN
Die Schmerzbekämpfung beim inoperablen Karzinom.
Therap.Gegenw.97,373-375 (1958)

43. R.HOFSTATTER
Versuche der postoperativen Krebsbehandlung mit Zirbelstoffen
Krebsarzt 14, 307-316 (1959)

44. J.H.HOLZAPFEL
Th.C.POMEROY
Megavoltage therapy for gynecologic malignancies
Amer.J.Obstetr.Gynec.97,625-634 (1967)

45. M.M.HRESHCHYSHYN
J.F.HOLLAND
Chemotherapy in patients with gynecologic cancer
Amer.J.Obstetr.Gynec.83, 468-489 (1962)

46. R.HUBER
Wirkung, Applikationsform und Dosierung zytostatischer Substanzen bei der Behandlung gynäkologischer Tumoren.
Zbl.Gynäk.89, 1377-1383 (1967)

47. R.HOLLEMANN
Klinische Erfahrungen bei der Anwendung von Kortikosteroiden während und nach Strahlenbehandlung weiblicher Genitalcarcinome
Geburtsh.u.Frauenhk.25, 514-523 (1965)

48. J.F.HULKA
H.F.BISEL
Combined intra-arterial chemotherapy and radiation treatment for advanced cervical carcinoma
The Mc.Call technique and results
Amer.J.Obstetr.Gynec.91, 486-490 (1965)

49. F.M.INGERSOLL
H.ULFELDER
Pelvic exenteration for carcinoma of the cervix
New England J.med.274, 648-651 (1966)

50. W.INGIULLA
E.V.COSMI
Pelvic exenteration for advanced carcinoma of the cervix
Amer.J.Obstetr.Gynec.99, 1083-1086 (1967)

51. D.J.INGLE
J.E.NEZAMIS
Effect of cortisone Acetate Upon Growth Of A Lymphosarcoma In The Rat
Endocrinology 48, 484-485 (1951)

52. E.JUNGHANS
Intraarterielle Dauerinfusion von Trenimon bei fortgeschrittenem Kollum- und Vaginalkarzinom
Med.Welt NF 172, 2241-2243 (1966)

53. O.KÄSER, F.A.IKLE — Atlas der gynäk.Operationen 2te Auflage. Thieme-Verlag Stuttgart(1965)

54. H.KAPP-SCHWOERER, M.BUSCH — Ober die Anwendung von Radiogold seeds (Au^{198}) bei der gynäkologischen Strahlentherapie mit Untersuchungen der Isodosenverläufe und Belastung kritischer Organe Strahlentherapie 120, 481-511 (1963)

55. dies. — Zur optimalen Lokalbestrahlung größerer Kollumtumoren Geburtsh.u.Frauenhk.24,114-124 (1964)

56. R.K.KEPP — Die Therapie mit Radiogold in der Gynäkologie Geburtsh.u.Frauenhk.18, 10-21 (1958)

57. R.K.KEPP, H.HARTL, K.MOLLER — Die Anwendung von Radiogold 198 in der gynäkologischen Strahlenbehandlung Arch.Gynäk.186,361-363 (1955)

58. K.KNOPP — Ober die klinische Anwendung des Zytostatikums E39 Zbl.Gynäk.79, 1905-1908 (1957)

59. H.L.KOTTMEIER — Erfahrungen des Radiumhemmet in Stockholm mit Hochvolttherapie beim Collum Carcinom Arch.Gynäk.202, 305-309 (1965)

60. H.L.KOTTMEIER — Annual report of the results of treatment in carcinoma of the uterus and vagina 14 (1966, Stockholm)

61. H.L.KOTTMEIER, G.MOBERGER — Experience with Radioactive Colloidal Gold as an Additional Treatment in the Radiotherapy of Uterine Cancer Acta obstetr.gynec.Scand.34,1-29 (1955)

62. H.LAMPERT — Welche Vorteile bietet die zusätzliche Allgemeinbehandlung der Krebskranken. Med.Welt 18,1005-1015 (1964)

63. C.LEGERLOTZ
H.MUTH
Über die Prognose strahlenbehandelter Kollum-Karzinome nach Prednisolon-Therapie
Geburtsh.u.Frauenhk.26,1034-1039 (1966)

64. R.LEROI
Beobachtungen über die zusätzliche Iscador-Therapie in der Behandlung der Frauen mit operiertem und bestrahltem Genitalcarcinom
Gynaecologia (Basel)167, 158-170 (1969)

65. L.LUCICINA
La radiotherapia endolin fatica nel carcinoma del corpo dell'utero
Riv.Ostetr.47,1055-1062 (1965)

66. H.LUTZIGER
M.BERGER
zur Behandlung von fortgeschrittenen gynäkologischen Carcinomen mit 5-Fluorouracil
Gynaecologia 161,164-171 (1966)

67.
G.D.MALKASION jr.
D.G.DECKER
E.MUSSEY
C.E.JOHNSON
Observations on gynecologic malignancy treated with 5-fluorouracil
Amer.J.Obstetr.Gynec.100,1012-1017 (1968)

68. K.MARTIN
G.STRAUSS
H.G.CLAUS
Histologische Untersuchungen bei hochdosierter ultraharter homogener Bestrahlung
Strahlentherapie SB 66, 48-50 (1967)

69. J.G.MASTERSON
J.H.NELSON jr.
The role of chemotherapy in the treatment of gynecologic malignancy
Amer.J.Obstetr.Gynec.93,1102-1111 (1965)

70. J.H.MOLLER
Möglichkeiten und Erfolge der Krebstherapie mit radioaktivem Gold
Geburtsh.u.Frauenhk.15,973-992 (1955)

71. J.H.MOLLER
F.WACHSMANN
D.SCHUSTER
Die Zürcher Bestrahlungsmethode des Kollumkarzinoms unter besonderer Berücksichtigung der angewendeten zeitlichen Dosisverteilung
Strahlentherapie 125,502-523 (1964)

72. J.H.NELSON jr.
Atlas of Radical Pelvic surgery
Buttenworth (London) 1969

73. R.T.PARKER
W.W.SHINGLETON
Chemotherapy in genital cancer:systemic therapy and regional perfusion
Amer.J.Obstetr.Gynec.83,981-1003 (1962)

74. A.PFLEIDERER jr.
Die Ergebnisse einer intraarteriellen Trenimonbehandlung des Kollum-Karzinoms
Vortrag 1967 auf der Tagung der Oberrhein. Gesellschaft für Geburtshilfe und Gynäkologie

75. A.PFLEIDERER jr.
Ober die pharmakologische Behandlung des inoperablen Carcinoms der Frau
Physikalische Medizin und Rehabilitation 10, 141-146 (1969)

76. G.REIFFENSTUHL
Klinische Anwendung von Deca-Durabolin am Karzinompatienten
Med.Klin.56,847-849 (1961)

77. ders.
Das Lymphknotenproblem beim Collum Carcinom und Lymphirradatio pelvis
Urban u. Schwarzenberg Verlag 1967

78. ders.
Verteilung und Verweildauer von Au^{198} Kolloid in den abdominalen Lymphdrüsen nach intralymphatischer Injektion
Festschrift für Prof.Koller, Schwabe & Co (1969)

79. J.RIES — Zur Strahlentherapie des Gebärmutterkrebses Med.Klin.54,1346-1353 (1959)

80. J.RIES, A.P.BLASIU — Erfahrungen mit dem Präparat AF_2 Guarnieri bei der Behandlung von Krebskranken Med.Klin.49,999-1002 (1954)

81. C.ROMINGER, G.A.HAHN — Roentgentherapy in palliation of bony metastases from carcinoma of the cervix uteri Amer.J.Obstet.Gynec.85,169-175 (1963)

82. H.ROSENKILDE, H.KUCHMEISTER, J.J.HERZBERG — Der Einfluß von Cortison auf das Wachstum chemisch erzeugter Hauttumoren Klin.Wschr.33, 582-586 (1955)

83. H.RUNGE, H.ZEITZ, W.LINDENSCHMIDT — Zusätzliche Behandlung des strahlenresistenten Collumcarcinoms mit oestrogenen Hormonen Arch.Geschwulstforschung 15,70-82 (1959)

84. E.SCHERER — Möglichkeiten und Fortschritte in der Strahlentherapie bösartiger Genitaltumoren Zbl.Gynäk.86,457-467 (1964)

85. D.SCHMÄHL — Die Metastasierung der Tumoren und ihre Beeinflussung Med.Welt 544-549 (1964)

86. G.SCHUBERT, F.OBERHEUSER — Neue Behandlungsmethoden und Ergebnisse der Strahlentherapie weiblicher Karzinome mit dem Betatron u. Gammatron Zbl.Gynäk.84,1-8 (1962)

87. G.SCHUBERT, H.F.SCHMERMUND, F.OBERHEUSER — Die Betatrontherapie gynäkologischer Karzinome Strahlentherapie 112, 4-16 (1960)

88. G.SCHUBERT, H.J.SCHMERMUND, G.UHLMANN — Die Behandlungsergebnisse des Kollum-Ca. an der Universitäts-Frauenklinik Hamburg-Eppendorf von 1951-1955 Geburtsh.u.Frauenhk.22, 1-24 (1962)

89. G.SCHUBERT
G.UHLMANN
Ergebnisse der Supervolttherapie in der Gynäkologie
Arch.Gynäk.202, 263-273 (1965)

90. J.P.SMITH
F.RUTLEDGE
B.C.BURNS jr.
S.SOFFAR
Systemic chemotherapy for carcinoma of the cervix
Amer.J.Obstetr.Gynec.97, 800-807 (1967)

91. A.S.SOLIDORO
L.ESTERES
C.CASTELLANO
C.VALDIVIA
O.BARRIGA
Chemotherapy of advanced cancer of the cervix. Experience in 55 cases treated with cyclophosphamide
Amer.J.Obstetr.Gynec.94,208-213 (1966)

92. H.J.SPECHTER
Erfahrungen in der Behandlung mit dem Präparat AF_2
Ärztl.Forschg.5, 81-86 (1951)

93. ders.
Die intra-arterielle Infusion von Zytostatika beim Uterus und Vaginal Karzinom
Geburtsh.u.Frauenhk.25, 502-514 (1965)

94. ders.
Praeoperative cytostat.Behandlung ausgedehnter Collum Ca. mittels i.a.Dauerinfusion.
Arch.Gynäk.204, 229-230 (1967)

95. ders.
Chemotherapie von Malignomen in der Praxis
Zbl.Gynäk.89, 153-158 (1967)

96. Stat.Landesamt
Familienstatistik vom 6.6.1961 in Statistisches Taschenbuch Baden-Württemberg 1964

97. G.STEURER
Erfahrungen bei der Behandlung Krebskranker im Endstadium mit Faktor AF_2
Med.Klin.56, 2091-2093 (1961)

98. H.STROHM
Beitrag zur Frage der Krebsdisposition
Dissertation Tübingen (1968)

99. R.D.SULLIVAN
E.MILLER
M.P.SIKES
Antimetabolite-Metabolite Combination Cancer Chemotherapy
Cancer 12, 1248-1262 (1959)

100. S.G.TAYLOR
J.P.AYEN
R.S.MORRIS jr.
Cortical Steroids in Treatment of Cancer
J.Amer.Med.Ass.144,1058-1064 (1950)

101. K.THOMSON
Die Behandlung des Kollum-Rezidivs mit Radiogold-Seeds
Geburtsh.u.Frauenhk.22, 1116-1120 (1962)

102. H.W.VASTERLING
Zytostatika bei gynäk.Krebserkrankungen
Dtsch.med.J.14, 289-293 (1963)

103. A.VERHAGEN
Die Oberlebenszeit bei Genitalkarzinom unter Hormonbehandlung
Münch.med.Wschr.101,1829-1830 (1959)

104. ders.
Wirkungsbreite von E39 beim Genitalkarzinom
Arch.Gynäk.193,202-204 (1959)

105. E.WATKINS jr.
R.SULLIVAN
Cancer Chemotherapy by Prolonged Arterial Infusion
Surg.Gyn.Obstetr.118,3-19 (1964)

106. J.WEISHAR
H.LAUCHSTEDT
Fünfjahresheilungen bei Patientinnen mit Kollum-Karzinom 1948 - 1954
Geburtsh.u.Frauenhk.22, 531-538 (1962)

107. H.WIMHÖFER
Die hormonale und zytostatische Zusatztherapie beim Kollumkarzinom
Geburtsh.u.Frauenhk.28, 609-616 (1968)

108. A.WORTERLE
Palliative Hormonbehandlung von Frauen mit inkurablen Genital Ca
Therap.Gegenw.97, 368-373 (1959)

109. K.ZIMMER
A.SCHWENZER
Bericht über 2601 malignen Genitaltumoren der Jahre 1945-1953
Strahlentherapie 112, 24-44 (1960)

110. B.ZSOLNAI
L.LAMPÉ
Experimentelle und klinische Untersuchungen über die allgemeine und schmerzstillende Wirkung implantierter Kalbshypophyse
Geburtsh.u.Gynäk.153, 186-201 (1959)

An dieser Stelle möchte ich Herrn Oberarzt Doz. Dr. A. PFLEIDERER für die Überlassung des Themas und die Beratung bei der Zusammenstellung der Arbeit danken.

LEBENSLAUF

Ich, Wolfgang Joachim Hoi, wurde am 21.3.1944 als Sohn des Regierungsoberamtmannes Rudolf Hoi und seiner Ehefrau Karoline Hoi geb. Zimmerer in Rottweil a.N. geboren. Die ersten 5 Jahre verbrachte ich in Wellendingen Kreis Rottweil. 1949 zogen wir nach Reutlingen, wo ich 4 Jahre die kath. Volksschule besuchte. 1954 trat ich ins Kepler-Gymnasium Reutlingen ein. Hier legte ich 1963 das Abitur ab. Nach einem halbjährigen Maschinenbaupraktikum und einem Semester an der TH Stuttgart begann ich 1964 an der Universität Frankfurt das Medizinstudium. Nach dem Vorphysikum 1965 studierte ich in Freiburg/Br. weitere 3 Semester bis zum Physikum. Mein klinisches Studium verbrachte ich an der Universität Tübingen, wo ich im Februar 1970 das Medizinische Staatsexamen ablegte.